

ADRIANE CELLI

**ESTUDO RETROSPECTIVO CLÍNICO, LABORATORIAL E ANATOMO-
PATOLÓGICO NA HEPATITE AUTO-IMUNE:
COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES ADULTOS E PEDIÁTRICOS**

**Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação
em Saúde da Criança e do Adolescente do
Setor de Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Paraná, como requisito parcial para
a obtenção do grau de Doutor em Pediatria.**

Orientador: Prof. Dr. Izrail Cat

CURITIBA

2005

Dedico este trabalho aos meus pais, que me ensinaram a importância da honestidade e da dedicação.

Ao meu esposo Nelson, que me ensina a importância da busca dos ideais e da perseverança.

E aos meus filhos Alissa e Enzo, que me ensinam o amor incondicional, a paciência e a tolerância, e preenchem nosso dia-a-dia de alegrias.

AGRADECIMENTOS

A autora agradece às pessoas e Instituições que colaboraram para que esta tese se concretizasse:

Ao Professor Dr. Izrail Cat, um agradecimento especial pelo apoio, confiança e exemplo, e por ter proporcionado a oportunidade do meu retorno ao Hospital de Clínicas;

À Prof^a. Dr^a. Mônica Nunes Lima Cat, pela clareza na revisão, formatação e sugestões;

À Prof^a. Dr^a. Mônica Parolin, por sua revisão minuciosa e sugestões apropriadas;

À Prof^a. Dr^a. Deborah K. Freese, gastropediatra e hepatologista da Clínica Mayo, pelo exemplo, amizade, orientação e oportunidade de tê-la como mentora durante os três anos de *fellowship* clínico;

À Prof^a. Dr^a. Herschel Carpenter, hepatopatologista da Clínica Mayo, pela revisão das biópsias hepáticas, e pelo tempo dedicado a ensinar como olhar e enxergar as alterações da arquitetura hepática ao microscópio;

Ao Prof. Dr. Albert J. Czaja, hepatologista da Clínica Mayo, pelo exemplo de pesquisador, e por dividir os conhecimentos acumulados em anos de experiência com a hepatite auto-imune;

Ao estatístico Scott Harmsen, pela interpretação do material estatístico;

Ao Dr. Nicholas F. LaRusso, *chairman* da gastroenterologia e Gregory J. Gores, hepatologista da Clínica Mayo, pelo exemplo de pesquisadores e pela oportunidade de tê-los como mentores durante os dois anos de *fellowship* em pesquisa;

À Clínica Mayo, exemplo de excelência em pesquisa, ensino e atendimento ao paciente, pela oportunidade de ter feito parte deste ideal por alguns anos, o que marcou a minha formação médica;

Ao Departamento de Pediatria, hoje representado pelo Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, e em especial a todos os professores que capacitaram a minha formação profissional e ética e que foi o alicerce para que eu alcançasse os ideais almejados;

Aos pacientes, alunos e residentes, que nos estimulam a ir a busca das respostas e a persistir na carreira acadêmica;

Ao Curso de Pós-Graduação em Pediatria, representado pelos Professores Dr. Romolo Sandrini Neto e Dr^a. Mônica Nunes Lima Cat;

Ao Hospital de Clínicas, hoje representado pelo Professor Diretor Dr. Giovanni Loddo e Universidade Federal do Paraná, hoje representada pelo excelentíssimo Reitor Prof. Dr. Carlos Augusto Moreira Júnior, que proporcionou a minha formação profissional médica desde o início;

A todos aqueles que direta ou indiretamente, embora não citados, auxiliaram de alguma forma na concretização deste trabalho.

Se as crianças vivem ouvindo críticas, aprendem a condenar.
Se convivem com a hostilidade, aprendem a brigar.
Se as crianças vivem com medo, aprendem a ser medrosas.
Se as crianças convivem com a pena, aprendem a ter pena de si mesmas.
Se vivem sendo ridicularizadas, aprendem a ser tímidas.
Se convivem com a inveja, aprendem a invejar.
Se vivem com vergonha, aprendem a sentir culpa.
Se vivem sendo incentivadas, aprendem a ter confiança em si mesmas.
Se as crianças vivenciam a tolerância, aprendem a ser pacientes.
Se vivenciam os elogios, aprendem a apreciar.
Se vivenciam a aceitação, aprendem a amar.
Se vivenciam a aprovação, aprendem a gostar de si mesmas.
Se vivenciam o reconhecimento, aprendem que é bom ter um objetivo.
Se as crianças vivem partilhando, aprendem o que é generosidade.
Se convivem com a sinceridade, aprendem a veracidade.
Se convivem com a equidade, aprendem o que é justiça.
Se convivem com a bondade e consideração, aprendem o que é respeito.
Se as crianças vivem com segurança, aprendem a ter confiança em si mesmas e naqueles que as cercam.
Se as crianças convivem com a afabilidade e a amizade, aprendem que o mundo é um bom lugar para se viver.

Dorothy Law Nolte

Estes princípios são universais e servem para proporcionar um relacionamento positivo com qualquer indivíduo.

Nós, como pais, médicos e educadores, também temos a responsabilidade de construir um mundo melhor.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	viii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE SIGLAS	x
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 OBJETIVOS.....	3
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	4
2.1 HISTÓRICO	4
2.2 FISIOPATOLOGIA.....	7
2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	10
2.4 CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DA HAI.....	11
2.5 CARACTERÍSTICAS IMUNOLÓGICAS DA HAI.....	12
2.6 CLASSIFICAÇÃO DA HAI	13
2.7 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.....	14
2.8 CRITÉRIO DIAGNÓSTICO	15
2.9 TRATAMENTO	19
2.9.1 Indicações de Tratamento.....	19
2.9.2 Regimes de Tratamento.....	20
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	24
3.1 POPULAÇÃO E SELEÇÃO	24
3.2 MÉTODOS.....	25
3.2.1 Dados Clínicos.....	25
3.2.2 Avaliação Laboratorial.....	25
3.2.3 Tratamento.....	25
3.2.4 Avaliação Histológica	26
3.2.5 Análise Estatística.....	28
4 RESULTADOS	29
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	29

4.2 CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS.....	31
4.3 AUTO-ANTICORPOS	32
4.4 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.....	33
4.5 TRATAMENTO	35
4.6 SOBREVIDA	36
5 DISCUSSÃO.....	38
6 CONCLUSÕES.....	51
REFERÊNCIAS	52
APÊNDICES	68
1. PROTOCOLOS DE AVALIAÇÃO	68
1.1 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL	68
1.2 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA NO ACOMPANHAMENTO.....	73
1.3 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO ANATOMO-PATOLÓGICA.....	77
1.3.1 Representação esquemática da graduação do processo necro-inflamatório.....	80
1.3.2 Representação esquemática do estadiamento da fibrose.....	82
2. APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO INTERNACIONAL	84
2.1 Autoimmune hepatitis (AIH) in childhood – 14 years review. Apresentado no I World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2000; Boston, EUA	84
2.2 Comparison between childhood- and adult-onset autoimmune hepatitis. Submetido a 56th AALSD Meeting, 2005; São Francisco, EUA	87
3 ARTIGOS EM FASE DE SUBMISSÃO EM REVISTA INTERNACIONAL	89
3.1 Comparison between childhood- and adult-onset autoimmune hepatitis	89
ANEXOS	
1. BIÓPSIA HEPÁTICA NA HEPATITE AUTO-IMUNE: HEPATITE DE INTERFACE E INFILTRADO INFLAMATÓRIO PORTAL CONTENDO PLASMÓCITOS.....	111

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	-	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA HAI	17
QUADRO 2	-	ESCORE PARA O DIAGNÓSTICO DE HAI EM ADULTOS	18
QUADRO 3	-	ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA HAI EM ADULTOS	21
QUADRO 4	-	ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA HAI EM CRIANÇAS	22
QUADRO 5	-	ESQUEMA DE RETIRADA DA MEDICAÇÃO APÓS REMISSÃO	23
QUADRO 6	-	CRITÉRIOS PARA GRADUAÇÃO DO PROCESSO NECROINFLAMATÓRIO NA HAI	27
QUADRO 7	-	ESTADIAMENTO DA FIBROSE NA HAI	28

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	-	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA HAI NO DIAGNÓSTICO COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS	30
TABELA 2	-	DOENÇAS AUTO-IMUNES PRESENTES NO DIAGNÓSTICO DA HAI.....	30
TABELA 3	-	CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DA HAI NO DIAGNÓSTICO: COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS	31
TABELA 4	-	CARACTERÍSTICAS DOS AUTO-ANTICORPOS NA HAI NO DIAGNÓSTICO: COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS	32
TABELA 5	-	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DA HAI NO DIAGNÓSTICO: COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS	34
TABELA 6	-	ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA HAI: COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS	36
TABELA 7	-	RESPOSTA TERAPÊUTICA NA HAI: COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS	36

LISTA DE SIGLAS

AMA	-	Anticorpo antimitocôndria
AML	-	Anticorpo antimúsculo liso
anti-LKM1	-	Anticorpo antImicrosomal fígado-rim tipo 1
CAI	-	Colangite auto-imune
CEP	-	Colangite esclerosante primária
CPRE	-	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
EUA	-	Estados Unidos da América
FAN	-	Fator antinuclear
GGT	-	Gamaglutamiltranspeptidase
HAI	-	Hepatite auto-imune
HLA	-	Antígeno leucocitário humano
IgG	-	Imunoglobulina G
IHA	-	Índice histológico de atividade inflamatória
IL-2	-	Interleucina 2
IL-4	-	Interleucina 4
IL-5	-	Interleucina 5
IL-10	-	Interleucina 10
LC1	-	Antígeno citosólico específico do fígado
LEH	-	Lipoproteína específica hepática
LP	-	Antígeno fígado pâncreas
pANCA	-	Anticorpo perinuclear anticitoplasma de neutrófilos
RASGP	-	Receptor da asialo-glicoproteína

SLA	-	Antígeno solúvel hepático
TGO	-	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	-	Transaminase glutâmica pirúvica
T _H	-	Linfócito T auxiliador
vs	-	<i>versus</i>

RESUMO

A hepatite auto-imune (HAI) tem um curso relativamente benigno na população adulta, com uma sobrevida em 10 anos, semelhante à população normal. Publicações referentes à população pediátrica sugerem que a doença é mais grave em crianças, com recaídas mais freqüentes e pior prognóstico. Não existem estudos comparando a sobrevida dos pacientes com HAI de início na idade adulta aqueles cuja doença se inicia na faixa etária pediátrica. O objetivo deste estudo foi comparar as possíveis diferenças clínicas, bioquímicas, auto-imunes e histológicas, bem como a sobrevida dos pacientes com HAI de início na idade adulta, a pacientes que têm a doença diagnosticada na faixa etária pediátrica. Os prontuários de 47 pacientes pediátricos e 73 pacientes adultos acompanhados na Clínica Mayo foram analisados retrospectivamente. A HAI foi diagnosticada de acordo com os critérios estabelecidos pelo Grupo Internacional de Hepatite Auto-imune. As biópsias foram avaliadas retrospectivamente por uma única hepatopatologista, que desconhecia os achados clínicos do paciente. A média de seguimento foi de 4 ± 4 anos para as crianças e 5 ± 3 para os adultos ($p > 0,05$). Na população pediátrica houve uma distribuição mais uniforme em relação ao gênero, bem como um diagnóstico mais precoce ($p < 0,01$). Os resultados das biópsias pediátricas demonstraram atividade acinar mais grave e inflamação portal mais leve que as dos adultos. A inflamação portal foi predominantemente linfocitária nas crianças e linfoplasmocitária nos adultos ($p < 0,05$). As crianças foram tratadas por um período mais prolongado, e apenas 33% tiveram a imunossupressão descontinuada. A sobrevida dos pacientes, livres de serem listados para transplante hepático ou irem a óbito devido a hepatopatia, foi menos favorável para a HAI iniciada na faixa etária pediátrica (83% em 5 anos) comparada a 98% em 5 anos para os adultos ($p < 0,01$). Conclui-se que a HAI de início na faixa etária adulta e pediátrica são semelhantes no que se refere à apresentação clínica, bioquímica e histológica com diferenças sutis em relação a estes itens. Embora a sobrevida seja boa para a população adulta, ela é menos favorável para a população pediátrica.

Palavras-chave: Hepatite auto-imune, Sobrevida, Histologia

ABSTRACT

Autoimmune Hepatitis (AIH) has a relatively benign course in adults, with a 10-year survival similar to general population. Reports in children suggest a more severe disease with more relapses and worse outcome. There are no studies comparing the outcome of AIH between adults and children. The aim was to compare possible clinical, biochemical, autoimmune and histological differences between childhood- and adult-onset AIH as well as differences in outcome. We analyzed the charts from 47 pediatric and 73 adult patients with AIH followed at Mayo Clinic. AIH was diagnosed according the International AIH Group criteria. Liver tissue specimens were reviewed retrospectively by a single experienced hepatopathologist, blinded to the patient clinical findings. The mean follow-up was 4 ± 4 for children and 5 ± 3 for adults ($p > 0.05$). We found a more equal gender distribution in pediatric patients, as well as earlier diagnosis ($p < 0.01$). Pediatric biopsies showed significant more acinar activity and less portal inflammation with a predominant lymphocytic type of inflammation ($p < 0.05$). Children were treated for a longer period, with only 33% having a complete discontinuation of therapy. Survival free of being listed for transplantation or dying from liver disease was worse for children (83% in 5 years) compared to 98% in 5 years for adults ($p < 0.01$). Overall, AIH with childhood- and adult-onset are similar entities with only subtle differences in clinical, biochemical and histological features. Even though the long-term outcome is fair for adults, it is less favorable for children.

Key-words: Autoimmunne Hepatitis, Outcome, Histology

1 INTRODUÇÃO

A hepatite auto-imune (HAI) é uma doença inflamatória do fígado de causa desconhecida, caracterizada histologicamente pela presença de hepatite de interface, infiltração linfocitária intra-hepática, hipergamaglobulinemia e auto-anticorpos no sangue, que resulta de uma interação complexa entre fatores desencadeantes, predisposição genética, auto-antígenos e mecanismos imuno-reguladores (CZAJA e FREESE, 2002).

A incidência anual de HAI em norte-europeus e norte-americanos foi estimada em 1.9 por 100.000 habitantes, e sua prevalência em 17 por 100.000 habitantes. A HAI é responsável por 3% dos transplantes hepáticos na Europa e 6% dos transplantes nos EUA (JACOBSON et al., 1997; BOBERG et al., 1998; MILKIEWICZ et al., 1999; WIESNER et al., 1998). No Brasil a sua incidência é desconhecida, mas em um inquérito nacional sobre HAI conduzido pela Sociedade Brasileira de Hepatologia, a prevalência de HAI dentro das causas de hepatopatia crônica foi de 3%. Já na América do Norte e Europa, a HAI é responsável por 20% dos casos de hepatite crônica (KESSLER, 2004).

Um estudo prospectivo demonstrou que até 40% dos pacientes com HAI grave irão a óbito 6 meses após o diagnóstico se não tratados. Dos sobreviventes, pelo menos 40% desenvolverão cirrose; 54% apresentarão varizes esofágicas dentro de 2 anos após o desenvolvimento da cirrose e 20% dos pacientes com varizes esofágicas irão a óbito devido a hemorragia digestiva. Dos pacientes com lesão histológica grave à biópsia hepática, 82% progredirão para cirrose em 5 anos, e a mortalidade destes pacientes será de 45% (SOLOWAY et al., 1972; SCHALM et al., 1977; BAGGENTOSS et al., 1972) Já os pacientes com

alterações laboratoriais e histológicas mais leves têm um prognóstico menos reservado, no entanto, 49% ainda desenvolverão cirrose em 15 anos e 10% irão a óbito por insuficiência hepática (DEGROOTE, FEVERY e LEPOUTRE, 1978).

A HAI é classificada em tipo 1 (fator antinuclear e/ou anticorpo antimúsculo liso positivo) ou tipo 2 (anticorpo antimicrosomal fígado-rim 1 positivo). A HAI tipo 1 tem 2 picos de incidência, entre as idades de 10 e 20, e 45 e 70 anos, e na população adulta tem um curso relativamente benigno, com boa resposta à imunossupressão (GREGORIO et al., 1997). A HAI tipo 2 tende a ocorrer numa faixa etária mais precoce, ocorrendo principalmente em pacientes pediátricos dos 2 aos 14 anos (HOMBERG, ABUAF e BERNARD, 1987).

Nas publicações iniciais sobre HAI tipo 2, observou-se uma rápida progressão para cirrose independente de um tratamento adequado, e a doença portanto, era tida como mais grave (HOMBERG, ABUAF e BERNARD, 1987; MANNS et al., 1991). Numa revisão europeia recente, englobando 20 anos de experiência com pacientes pediátricos com HAI, os resultados sugerem que ambos os tipos de HAI são condições graves na infância e que a gravidade e sobrevida a longo prazo são semelhantes nos dois tipos de HAI (GREGORIO et al., 1997). A alta incidência de HAI tipo 2 observada na Europa não ocorre nos EUA (CZAJA, MANNS e HOMBERGER, 1992). Informações mais recentes também sugerem que há outras diferenças significativas entre a HAI em crianças quando comparada a HAI nos adultos. Um exemplo importante é a concomitância de colangite esclerosante primária complicando a hepatite auto-imune, já que na experiência com pacientes adultos, a presença de colangite esclerosante primária em associação com HAI altera a resposta ao tratamento e também a sobrevida. Estes pacientes entram em remissão, progridem para cirrose e vão a óbito por insuficiência hepática ou

necessitam de transplante hepático mais freqüentemente que os pacientes com HAI isolada. (PERDIGOTO, CARPENTER e CZAJA, 1992; CZAJA, 1998 a). Enquanto a colangite esclerosante pode ocorrer em adultos com hepatite auto-imune, ela acontece com uma freqüência baixa, em torno de 7%, e na maioria das vezes, em pacientes que têm doença inflamatória intestinal associada (ALVAREZ et al., 1999 a; PERDIGOTO, CARPENTER e CZAJA, 1992; CZAJA, 1998; KAYA, ANGULO e LINDOR, 2000). Já em crianças, existem relatos de que até 50% dos pacientes pediátricos com hepatite auto-imune apresentam associação com colangite esclerosante (FELDSTEIN et al., 2003; WILSCHANSKI et al., 1995; GREGORIO et al., 2001). Devido a isso, o Grupo de Estudo Internacional de Hepatite Auto-imune demonstrou um interesse particular em comparar as características da hepatite auto-imune em crianças e adultos (CZAJA et al., 2000 b). Não existe, entretanto, nenhum estudo deste gênero até a data de hoje.

1.1 OBJETIVOS

1. Determinar as características clínicas, bioquímicas e histológicas da hepatite auto-imune em crianças e compará-las com a hepatite auto-imune em adultos.
2. Comparar a resposta terapêutica da hepatite auto-imune em crianças com a hepatite auto-imune que se inicia na idade adulta.
3. Comparar a sobrevida da hepatite auto-imune que se inicia na faixa etária pediátrica com a hepatite auto-imune em adultos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

As descrições que caracterizam a síndrome da hepatite auto-imune datam do fim da década de 30, início da década de 40, envolvendo casos de icterícia recorrente idiopática associada à hiperproteinemia e à inflamação hepática prolongada (CULLINAN, 1936¹ apud CZAJA, 1984; AMBERG, 1942² apud CZAJA, 1984). Porém, foi somente em 1950 que WALDENSTROM³ (apud CZAJA, 1984) reconheceu a síndrome da hepatite auto-imune, descrevendo a ocorrência de cirrose em mulheres jovens, associada a infiltração de plasmócitos no fígado e hipergamaglobulinemia. Logo em seguida, em 1951, KUNKEL, AHRENS e EISENMENGER⁴ (apud CZAJA, 1984) detalharam melhor a síndrome, como o início insidioso na maioria dos casos, a presença de esplenomegalia, atraso menstrual, artralguas, febre e características cushingóides. Descreveram também a melhora clínica e laboratorial após a administração de corticosteróides, o que

¹ CULLINAN, E. R. Idiopathic jaundice (often recurrent) associated with subacute necrosis of the liver. Saint Bartholomew Hospital, v. 69, p. 55-142, 1936.

² AMBERG, S. Hyperproteinemia associated with severe liver damage. Proceedings Staff Meeting from Mayo Clinic, v. 17, p. 360-362, 1942.

³ WALDENSTROM, J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiss. Deutsch Gesellsch Verdau Stoffwechselchsekr, v. 15, p. 113-121, 1950.

⁴ KUNKEL, H. G.; AHRENS, E. H.; EISENMENGER, W. J. Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. Journal of Clinical Investigation, v. 30, p. 654, 1951.

reforçou a possibilidade de um distúrbio imunológico primário. Em 1956, MACKAY, TAFT e COWLING⁵ (apud CZAJA, 1984) propuseram o uso do termo "hepatite lupóide" devido à ocorrência de manifestações auto-imunes multissistêmicas associadas à presença de denso infiltrado inflamatório no fígado, hipergamaglobulinemia, fator antinuclear (FAN) positivo e melhora com a terapia imunossupressora. Embora os relatos iniciais sugerissem que a "hepatite lupóide" pudesse estar associada ao lupus eritematoso sistêmico, outros estudos determinaram que as duas entidades são distintas, e este termo foi abandonado, já que a hepatite auto-imune não é manifestação hepática do lupus eritematoso sistêmico (CZAJA, 1984).

Na década de 60 a experiência com hepatite auto-imune progrediu; chegou-se à conclusão que a doença poderia ocorrer em ambos os sexos, em qualquer idade e com diversas apresentações clínicas (MISTILIS, SKYRING e BLACKBURN, 1968⁶ apud CZAJA, 1984). Também dividiram-se os pacientes segundo achados imuno-sorológicos, histológicos e prognósticos (SCHOENFIELD e SUMMERSKILL, 1968⁷ apud CZAJA, 1984; BAGGENTOSS et al., 1972).

No fim da década de 70 e início da década de 80, os mecanismos imunológicos responsáveis pelo início e perpetuação da hepatite auto-imune receberam ênfase devido a avanços no entendimento da patogênese desta doença.

⁵ MACKAY, I. R.; TAFT, L. I. ; COWLING, D. C. Lupoid hepatitis. *Lancet*, v. 2, p. 1323-1326, 1956.

⁶ MISTILIS, S. P.; SKYRING, A.P.; BLACKBURN, C. R. B. Natural history of active chronic hepatitis. Clinical features, course, diagnosis criteria, morbidity, mortality and survival. *Australian Annals of Medicine*, v. 17, p. 214-223, 1968.

⁷ GEAL, M.G.; SCHOENFIELD, L. J.; SUMMERSKILL, W. H. J. Classification and treatment of chronic active liver disease. *Gastroenterology*, v. 55, p. 724-729, 1968.

Documentou-se inclusive o surgimento de lesões histológicas semelhantes às aquelas encontradas na HAI e que foram produzidas em coelhos através da imunização prolongada com antígenos específicos extraídos de fígado de cadáver humano (MEYER, KOSSLING e MIESCHER, 1972). Além disso, demonstrou-se que estas lesões imunológicas tinham a capacidade de progredir para cirrose (MEYER e HOPF, 1974). Uma lipoproteína da membrana hepática foi identificada como sendo o fator precipitante da lesão imunológica, e o anticorpo contra esta proteína normal do hospedeiro foi demonstrada a seguir no soro de pacientes com hepatite auto-imune (HOPF, MEYER e ARNOLD, 1976). Os achados de diminuição na população de linfócitos T, alteração na imunidade celular, aumento da sensibilização de linfócitos a lipoproteínas específicas do fígado e defeito na função celular supressora apoiaram a hipótese de que o mecanismo responsável pela lesão celular hepática era auto-imune (EDDLESTON e WILLIAMS, 1976; WILLIAMS e EDDLESTON, 1979). Devido às características histológicas, com infiltrado linfoplasmocitário portal e periportal e com hepatite de interface, a hepatite auto-imune foi denominada hepatite crônica ativa durante a década de 80. Porém, estas mesmas características morfológicas podiam ser encontradas em um grande número de doenças hepáticas agudas e crônicas distintas. Durante este período a HAI ficou incluída no largo espectro da hepatite crônica ativa, recebendo a subclassificação de hepatite crônica ativa HBsAg negativa, idiopática, criptogênica, ou ocasionalmente, não-A não-B ou cortico-responsiva (MCFARLANE, 2002). Após a descoberta do vírus da hepatite C, em 1989, descobriu-se uma alta prevalência de infecção pelo vírus em pacientes presumidamente portadores de hepatite crônica ativa. Devido a estas observações, no início da década de 90, ocorreram dois encontros internacionais de hepatologistas e hepatopatologistas, que reconheceram

que o termo crônica e ativa eram desnecessários, já que a doença é *a priori* crônica e que, devido ao seu caráter flutuante, nem sempre é ativa. Deste modo, a entidade passou a ser denominada hepatite auto-imune, através da recomendação deste grupo internacional de especialistas (JOHNSON e MCFARLANE, 1993; DESMET et al., 1994; LUDWIG, MCFARLANE e RAKELA, 1995).

2.2 FISIOPATOLOGIA

Os pacientes com HAI podem ter altos títulos de auto-anticorpos circulantes reagindo contra componentes nucleares, músculo liso, microssomas do fígado e rim, ou a uma proteína citoplasmática da célula hepática chamada antígeno hepático solúvel (JOHNSON e MCFARLANE, 1993). Embora a maioria destes auto-anticorpos não sejam direcionados especificamente contra o fígado, podendo ser encontrados também em outras doenças, eles são marcadores diagnósticos importantes na HAI (RIZZETO, SWANA e DONIACH, 1973; WHITEHOUSE e HOLBOROW, 1971). Ao contrário dos adultos, estes auto-anticorpos são muito raros em crianças saudáveis, e mesmo títulos baixos são compatíveis com o diagnóstico de hepatite auto-imune (JOHNSON e MCFARLANE, 1993). Como já mencionado no histórico, o primeiro auto-anticorpo descrito na HAI reagiu com um complexo macromolecular antigênico da membrana celular do hepatócito chamado lipoproteína específica hepática (LEH) (HOPF, MEYER e ARNOLD, 1976). Pacientes com hepatite auto-imune têm altas concentrações séricas de anti-LEH, e existe uma forte correlação entre os títulos séricos de anti-LEH e a extensão da lesão histológica hepática (JENSEN et al., 1978). Os anticorpos circulantes nos pacientes com HAI são direcionados contra um componente específico da

macromolécula LEH, o receptor da asialo-glicoproteína humana (RASGP) e os títulos do anticorpo anti-RASGP também têm correlação com a atividade da doença (MCFARLANE et al., 1986). Acredita-se que o dano hepático na HAI seja orquestrado por linfócitos T CD4 positivos (auxiliador) que reconhecem um peptídeo antigênico próprio, possivelmente derivado da RASGP. Para desencadear uma resposta auto-imune, o peptídeo deve ser englobado por uma molécula HLA e apresentado às células T por células apresentadoras de antígenos, pertencentes à linhagem monócito/macrófago. Os linfócitos T auxiliares (T_H) são ativados, diferenciam-se e iniciam uma cascata de reações imunológicas determinadas pelas citocinas que eles mesmo produzem. Os T_{H1} secretam principalmente interleucina 2 e interferon gama, que ativam os macrófagos, aumentam a expressão de HLA classe I, aumentam a vulnerabilidade do hepatócito ao ataque citotóxico e induzem a expressão de moléculas HLA classe II nos hepatócitos, que então se tornam capazes de apresentar o peptídeo antigênico às células T_H , perpetuando o ciclo de reconhecimento imunológico. Os T_{H2} produzem principalmente IL-4, IL-5 e IL-10, que induzem a produção de auto-anticorpos pelos linfócitos B. Vários componentes deste modelo foram investigados, e demonstrou-se que alguns estão envolvidos na patogênese da HAI: hepatócitos de pacientes com HAI ativa expressam antígenos HLA da classe II, normalmente não expressos por hepatócitos, e com isso podem apresentar peptídeos auto-antigênicos. Linfócitos CD4 ativados estão presentes nas áreas de hepatite de interface, e uma grande proporção de linfócitos T auxiliares circulantes expressam o receptor IL-2, marcador de atividade. Clones de linfócitos T CD4 positivos obtidos de sangue periférico ou de biópsias hepáticas de pacientes com HAI estimulam linfócitos B autólogos a produzir auto-anticorpos contra a membrana hepática e contra a RASGP. Uma vez iniciada a reação auto-imune, os

hepatócitos podem ser destruídos através de vários mecanismos, que incluem: citotoxicidade direta através de linfócitos T, ação citolítica de citocinas, sistema de complemento direcionado por auto-anticorpos ou citólise mediada por células *killer*. Entre estes mecanismos, existem evidências demonstrando envolvimento de células *killer*, citotoxicidade mediada por células T e produção anormal de citocinas, enquanto estudos que investigaram o possível papel do complemento não conseguiram demonstrar associação entre ativação do complemento e evidência bioquímica de lesão na HAI. Na homeostasia, o envolvimento de todos estes agentes de dano auto-imune é regulado através de mecanismos imunomoduladores, porém, nos pacientes com hepatite auto-imune, estes mecanismos imunomoduladores são defeituosos (VERGANI, MIELI-VERGANI, 2004).

As razões para esta auto-imunidade ainda são incertas. Durante a ontogênese, nem todas as células auto-reativas são eliminadas e, em alguns pacientes, estes clones podem vir a proliferar devido a predisposição genética ou a mudanças no meio imunológico individual como consequência do envelhecimento ou da exposição ambiental. A imunorreatividade a auto-antígenos provavelmente é determinada geneticamente, e agentes ambientais como drogas ou viroses podem incrementar a auto-reatividade por aumentar a exposição HLA, alterar os mecanismos imunomoduladores ou imitar auto-antígenos (CZAJA, 1995). A ocorrência familiar de HAI não é freqüente, mas casos foram descritos na literatura. Em uma série publicada, 5% das famílias possuíam mais de um parente com doença hepática crônica. Entretanto, 47% dos parentes de pacientes com HAI possuem alteração nas imunoglobulinas circulantes, 42% têm positividade para auto-anticorpo, 34% têm hipergamaglobulinemia e 14% demonstram aumento na

fosfatase alcalina (GALBRAITH et al., 1974). Já que a hepatite auto-imune não tem uma penetrância familiar forte, a predisposição genética isolada não é a causa da doença, e com isso, busca-se ainda o fator desencadeante. A suscetibilidade à hepatite auto-imune tipo 1 é conferida através do HLA DR3 (DRB1*0301) e DR4 (DRB1*0401). No Japão, México, na Argentina e no Brasil, a suscetibilidade está relacionada ao DRB1*0405, DRB1*0404 e DRB1*1301, mas acredita-se que o peptídeo antigênico seja o mesmo em todas as populações (CZAJA e DONALDSON, 2000). Já a HAI tipo 2 está associada ao DR7 (UNDERHILL et al., 2002).

2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A HAI é caracteristicamente uma doença insidiosa de mulheres jovens, todavia, indivíduos de ambos os sexos e de todas as idades e raças são suscetíveis (CZAJA, 1984).

Os sintomas mais comuns ao diagnóstico são: fadiga (85%), icterícia (77%), desconforto abdominal (48%), prurido (36%), anorexia (30%), polimialgia (30%), diarreia (28%) e amenorréia ou atraso na menarca (89%). Alterações cosméticas como hirsutismo, acne e face em lua cheia também são descritos em 19%, e febre de origem obscura em 18% dos casos (SOLOWAY et al., 1972; MISTILIS e BLACKBURN, 1970). Os achados físicos refletem a duração e gravidade da doença. Pacientes que já desenvolveram cirrose invariavelmente têm manifestações físicas da doença, enquanto que 26% dos pacientes não cirróticos têm exame físico normal. O achado mais freqüente é a hepatomegalia (78%) e a icterícia (69%), enquanto a esplenomegalia pode estar presente em pacientes com

ou sem cirrose (56 e 32%). Aranhas vasculares são achados comuns (58%), mas não são específicos da cirrose. Ao contrário, ascite (20%) e encefalopatia hepática (14%) são achados menos freqüentes, mas, quando presentes, altamente sugestivos de cirrose. Varizes esofágicas também não são achados comuns (8%) (CZAJA, WOLF e BAGGENTOSS, 1980; CZAJA, WOLF e SUMMERSKILL, 1979). Outras alterações auto-imunes estão presentes em cerca de 48% dos pacientes e podem envolver qualquer órgão ou sistema. As desordens auto-imunes associadas mais comumente à HAI são: tireoideite, colite ulcerativa, artrite reumatóide e doença vascular do colágeno. Outras também descritas incluem: púrpura trombocitopênica idiopática, anemia perniciosa, miastenia grave, irite, urticária, pioderma gangrenoso, neutropenia, gengivite hiperplásica, neuropatia periférica, anemia hemolítica, eosinofilia, glomerulonefrite membrano-proliferativa com acidose tubular renal distal e proximal, crioglobulinemia, diarreia secretora, pleurite, pericardite, e alveolite fibrosante (CZAJA, 1984).

2.4 CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DA HAI

Aumento das transaminases pirúvica e oxalacética e da gamaglobulina sérica são as principais manifestações bioquímicas da HAI (CZAJA, WOLF e BAGGENTOSS, 1981). Na maioria dos casos, o nível de transaminases não ultrapassa 500 UI/l. Aumento importante das transaminases, acima de 1000 UI/l, entretanto, pode ocorrer em 16% dos pacientes, mas sugere necrose hepatocelular aguda de origem viral, tóxica, induzida por drogas ou isquêmica (CZAJA, WOLF e BAGGENTOSS, 1980).

A colestase pode estar presente, mas é menos proeminente que as alterações bioquímicas que apontam para necrose e inflamação hepatocelular. Hiperbilirrubinemia ocorre em 83% dos pacientes, mas em apenas 46% dos casos o nível sérico de bilirrubina excede 3 mg/ml. Fosfatase alcalina elevada está presente em 81%, mas na maioria das vezes não excede duas vezes o valor normal. (CZAJA, 1984)

Hipergamaglobulinemia é encontrada em 80% dos pacientes. Ocorre um aumento policlonal das imunoglobulinas, e a fração IgG é a que predomina (CZAJA, DAVIS E LUDWIG, 1983).

2.5 CARACTERÍSTICAS IMUNOLÓGICAS DA HAI

A maioria dos pacientes com hepatite auto-imune têm títulos significativos de um ou mais auto-anticorpos. Os títulos flutuam durante o curso da doença e podem diminuir ou negativar em resposta ao tratamento, mas não refletem a gravidade da doença (CZAJA, 1999). Cerca de 70 a 80% dos pacientes têm FAN ou anticorpo antimúsculo liso (AML) ou ambos positivo (CZAJA et al., 1997 a), enquanto 60 a 90% dos pacientes com HAI são positivos para o auto-anticorpo dirigido contra a região citoplasmática perinuclear de neutrófilos (pANCA). Embora estes anticorpos não sejam específicos da HAI, eles fazem parte dos critérios diagnósticos utilizados para esta doença (ALVAREZ et al., 1999 a).

Uma proporção menor de pacientes possuem anticorpos antimicrosomal fígado-rim 1 (anti-LKM1). Os pacientes positivos para este anticorpo são negativos para FAN e AML (MANNIS, GRIFFIN e SULLIVAN, 1991).

Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes com HAI são soronegativos para os anticorpos descritos no diagnóstico, embora na evolução um ou mais destes anticorpos possam vir a positivar. Mesmo assim, ainda pode-se fazer o diagnóstico de HAI baseando-se nas alterações bioquímicas, aumento na IgG sérica, características histológicas e exclusão de outras hepatopatias. Existem vários auto-anticorpos que não podem ser testados rotineiramente, mas que também são importantes para o diagnóstico; eles incluem: anticorpos que reagem contra o receptor da asialo-glicoproteína hepática, contra o antígeno citosólico específico do fígado (LC1), contra o antígeno solúvel hepático (SLA) e o antígeno fígado-pâncreas (LP) (MCFARLANE, 2002).

2.6 CLASSIFICAÇÃO DA HAI

A primeira classificação formal da HAI baseou-se nas características dos auto-anticorpos. A proposta inicial surgiu em 1987, através da observação de que a pequena proporção de pacientes anti-LKM1 positivos eram soronegativos para FAN e AML, e que estes pacientes eram mais jovens, com doença mais grave e com frequência elevada de manifestações imunológicas extra-hepáticas (HOMBERG, ABUAF e BERNARD, 1987). Sugeriu-se com isso que as características clínicas e sorológicas destes pacientes eram suficientemente distintas da HAI clássica, justificando subdividi-los em dois grupos: HAI tipo 1 (FAN / AML-positivos) e HAI tipo 2 (anti-LKM-positivo). No mesmo ano (1987), MANNIS et al. descreveram a descoberta de anticorpos anti-SLA em pacientes soronegativos para FAN, AML e anti-LKM1 e sugeriram que estes pacientes fossem classificados como HAI tipo 3. Nos anos seguintes, diversas outras propostas de classificação

baseadas nas características sorológicas surgiram, sendo que pelo menos oito subtipos foram sugeridos (MCFARLANE, 1998). A maioria destas sugestões porém, não foram aceitas pelo Grupo Internacional de Hepatite Auto-imune. Além disto, a HAI tipo 3 é clinicamente indistinguível da HAI tipo 1, e apenas a classificação em tipo 1 e tipo 2 é usada mais comumente (CZAJA, CARPENTER e MANNS, 1993; KANZLER, WEIDMANN e GERKEN, 1999). Ainda hoje, até mesmo a utilidade desta subdivisão (tipos 1 e 2) é incerta, já que as distinções originalmente descritas entre estes dois subtipos não foi confirmada em estudos mais recentes. Embora algumas distinções clínicas, bioquímicas e histológicas tenham podido ser identificadas, não houve diferença estatisticamente significativa entre a HAI tipo 1 e 2 no que diz respeito à frequência de doenças auto-imunes associadas, à gravidade ou à sobrevida a longo prazo (GREGORIO et al., 1997).

A classificação mais recente é a que foi proposta pelo Grupo Internacional de Hepatite Auto-imune, em que os pacientes são classificados de acordo com critérios descritivos e através de um sistema de pontuação em HAI definitiva ou provável (descrita adiante em critérios diagnósticos). Esta classificação, no entanto, é utilizada apenas para diagnóstico inicial e como guia na instituição de imunossupressores, mas não fornece informações sobre gravidade da doença ou prognóstico (ALVAREZ et al., 1999 a).

2.7 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

A biópsia hepática deve ser realizada para estabelecer o diagnóstico de HAI, excluir outras hepatopatias e avaliar o grau de inflamação e o estadio de fibrose, já que as alterações bioquímicas e o título de auto-anticorpos não refletem a

gravidade da doença (CZAJA, WOLF e BAGGENTOSS, 1981). A biópsia hepática também é importante para determinar a necessidade de tratamento. A hepatite de interface é a marca registrada da doença, e o infiltrado inflamatório portal contendo plasmócitos é típico da doença. A hepatite de interface é a extensão do infiltrado inflamatório portal para o parênquima hepático, envolvendo os hepatócitos periportais e alterando a placa delimitante periportal (anexo 1). Porém, nenhum dos achados histológicos é patognomônico da HAI, e a ausência de plasmócitos no infiltrado inflamatório portal também não descarta o diagnóstico (CZAJA e FREESE, 2002). Em casos graves, ocorre também envolvimento lobular com necrose em ponte, formação de rosetas, nódulos de regeneração e proliferação ductular, mesmo na ausência de cirrose (MCFARLANE, 2002). Alterações histológicas como ductopenia ou colangite destrutiva podem indicar uma síndrome de sobreposição (*overlap*) com colangite esclerosante primária, cirrose biliar primária ou colangite autoimune (CZAJA e CARPENTER, 2001). A síndrome de sobreposição é definida quando as características de doença hepática auto-imune sugerem a coexistência de duas doenças diferentes (CZAJA e FREESE, 2002). A presença de esteatose ou o acúmulo de ferro sugerem um diagnóstico alternativo, como esteatohepatite não alcoólica, doença de Wilson, hepatite crônica pelo vírus C, toxicidade por drogas ou hemocromatose hereditária (CJAZA et al., 1998).

2.8 CRITÉRIO DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da HAI é feito através da soma de informações clínicas, bioquímicas, histológicas e de resposta ao tratamento. Não existe qualquer sinal, sintoma ou alteração laboratorial patognomônica da doença, e para que seja

feito o diagnóstico, é necessário que sejam afastadas outras causas de hepatopatia, como hepatites virais, doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de alfa-1-antitripsina e hepatite induzida por drogas. As alterações que corroboram para o diagnóstico incluem: histologia com hepatite de interface sem lesões biliares ou granulomas, aumento de gamaglobulinas, presença de FAN, AML ou anti-LKM1 positivos, ausência de positividade para o anticorpo antimitocôndria e grau de elevação das aminotransferases maior que o grau de elevação da fosfatase alcalina (MCFARLANE, 2002).

Em 1992, um grupo internacional de hepatologistas estabeleceu critérios diagnósticos (Quadro 1), e também elaborou um sistema de escore (Quadro 2) com a finalidade de padronizar a doença. Através deste sistema de pontuação, os pacientes são categorizados como portadores de HAI definitiva ou provável. Este critério diagnóstico é utilizado tanto para o diagnóstico inicial, como para propiciar uma seleção mais homogênea de pacientes para fins de pesquisas (JOHNSON e MCFARLANE, 1993). As diferenças entre um diagnóstico definitivo ou provável relacionam-se principalmente ao grau de elevação das gamaglobulinas, título de FAN, AML ou anti-LKM1, e exposição ao álcool, medicações ou infecções que possam causar dano hepático. A presença de anticorpos não convencionais apoiam um diagnóstico provável quando a sorologia for negativa para os marcadores convencionais. A HAI responde favoravelmente aos imunossupressores e frequentemente recidiva após retirada da medicação. Estas características também foram incorporadas ao sistema de escore, que foi validado ao longo de 6 anos e atualizado em 1998 (ALVAREZ et al., 1999 a). O critério diagnóstico difere um pouco entre crianças e adultos. Os títulos de auto-anticorpos tendem a ser mais baixos em crianças, e a presença deles em qualquer título na faixa etária pediátrica,

juntamente com os outros requisitos, é suficiente para o diagnóstico definitivo (CZAJA e FREESE, 2002).

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA HAI

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO		
Requisitos	Definitivo	Provável
Ausência de hepatopatia genética	Fenótipo normal p/ α -1-antitripsina	Deficiência parcial de α -1-antitripsina
	Ceruloplasmina, ferro e ferritina normais.	Alterações inespecíficas do cobre sérico, ceruloplasmina, ferro e ferritina.
Ausência de infecção viral ativa	Sem marcadores de infecção atual para hepatites A, B ou C.	Sem marcadores de infecção atual para hepatites A, B ou C.
Ausência de lesão hepática por álcool ou drogas	Ingesta alcoólica < 25g/dia e sem uso recente de droga hepatotóxica.	Ingesta alcoólica < 50g/dia e sem uso recente de droga hepatotóxica.
Características laboratoriais	Alteração predominante das aminotransferases	Alteração predominante das aminotransferases
	Globulina, γ -globulina ou IgG $\geq 1,5$ vezes o normal	Qualquer grau de hipergamaglobulinemia
Auto-anticorpos	FAN, AML, ou anti-LKM1 $\geq 1:80$ em adultos e $\geq 1:20$ em crianças;	FAN, AML ou anti-LKM1 $\geq 1:40$ em adultos, ou outros auto-anticorpos positivos.
	ausência de AMA	
Alterações histológicas	Hepatite de interface	Hepatite de interface
	Ausência de lesão biliar, granulomas, ou achados sugestivos de outra doença.	Ausência de lesão biliar, granulomas, ou achados sugestivos de outra doença.

FONTE: Alvarez et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology, v. 31, p. 929-938, 1999.

QUADRO 2 - ESCORE PARA O DIAGNÓSTICO DE HAI EM ADULTOS

PARÂMETRO	FATOR	ESCORE	PARÂMETRO	FATOR	ESCORE	
Sexo	Feminino	+2	doenças auto-imune concomitante	Qualquer doença auto-imune não hepática	+2	
Relação fosfatase alcalina/ TGO (ou TGP)	>3	-2	Outros auto-anticorpos	Anti-SLA/LP, actina, LC1, pANCA	+2	
	<1,5	+2				
Gama-globulina ou IgG (x limite superior normal)	>2	+3	Alterações histológicas	Hepatite de interface	+3	
	1,5-2,0	+2		Plasmócitos	+1	
	1,0-1,5	+1		Rosetas	+1	
	<1,0	0		Nenhuma das acima	-5	
				Alterações biliares	-3	
FAN, AML, anti-LKM1,		HLA		DR3 ou DR4	+1	
AMA	Positivo	-4	Resposta terapêutica	Remissão	+2	
				Remissão com recaída	+3	
Marcadores de hepatite viral ativa	Positivo	-3	Escore pré-tratamento			
	Negativo	+3	Diagnóstico definitivo			>15
Drogas hepatotóxicas	Sim	-4	Diagnóstico provável			10-15
	Não	+1	Escore pós-tratamento			
Álcool	<25g/dia	+2	Diagnóstico definitivo			>17
	>60g/dia	-2	Diagnóstico provável			12-17

FONTE: CZAJA, A. J.; FREESE, D. K. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Hepatology, v. 36, n. 2, p. 479-497, 2002.

2.9 TRATAMENTO

2.9.1 Indicações de Tratamento

A corticoterapia melhora a clínica e a histologia dos pacientes com HAI grave, bem como a sua sobrevida, conforme demonstrado por três estudos clínicos controlados e randomizados (SOLOWAY et al., 1972; MURRAY-LYON, STERN e WILLIAMS, 1973; COOK, MULLIGAN e SHERLOCK, 1971). Os pacientes cirróticos respondem tão bem ao tratamento como os pacientes não cirróticos, e a sobrevida dos pacientes adultos tratados é semelhante à sobrevida da população normal pareada pela idade e sexo (ROBERTS, THERNEAU e CZAJA, 1996). Porém, em relação aos pacientes com HAI menos grave, não existem estudos clínicos semelhantes. Sabe-se que 49% destes pacientes desenvolverão cirrose num período de 15 anos, mas a sobrevida em 10 anos é de 90% (DEGROOTE, FEVERY e LEPOUTRE, 1978). Por isto, o risco benefício do tratamento para estes pacientes deve ser avaliado e individualizado; deve-se levar em conta os sintomas, comportamento da doença e o potencial efeito colateral do tratamento (CZAJA e FREESE, 2002). O julgamento clínico é a principal base para a decisão terapêutica, já que os pacientes com pior prognóstico são também aqueles com maior risco de intolerância ao tratamento, e inclui os pacientes com cirrose avançada inativa, com osteopenia pós-menopausa ou compressão vertebral, com labilidade emocional ou psicose e com hipertensão ou diabetes melito de difícil controle (SUMMERSKILL et al., 1975). Estas características, no entanto, não contra-indicam o tratamento, pois estes pacientes entram em remissão com a mesma frequência que os pacientes

sem complicações (KORETZ et al, 1980; WANG e CZAJA, 1989). O tratamento deve ser instituído para pacientes com elevação da aminotransferase sérica acima de dez vezes o limite superior normal, ou com aminotransferase sérica acima de cinco vezes o limite superior normal associado com nível de gamaglobulina pelo menos duas vezes acima do limite superior normal. Os pacientes com necrose em ponte ou necrose acinar à biópsia hepática também devem receber tratamento. Os pacientes que não satisfazem a estes critérios devem ser individualizados, bem como os pacientes com cirrose inativa, co-morbidades pré-existentes ou intolerância ao tratamento.

As indicações para o tratamento nas crianças são semelhantes às dos adultos, e o tratamento deve ser instituído assim que seja feito o diagnóstico; somente as crianças com cirrose avançada e sem evidência de atividade inflamatória é que obtêm menor benefício do tratamento (CZAJA e FREESE, 2002).

2.9.2 Regimes de Tratamento

Utiliza-se prednisona ou prednisona em combinação com azatioprina para o tratamento da hepatite auto-imune. Ambos os esquemas terapêuticos induzem remissão clínica, laboratorial e histológica com a mesma frequência. O tratamento combinado é associado a menor frequência de efeitos colaterais relacionado ao uso da prednisona (10% vs 44%), e é o tratamento de escolha (SUMMERSKILL et al., 1975).

Prednisona isolada é a medicação de escolha para pacientes com citopenia grave, gestantes ou pacientes com intenção de engravidar, pacientes com doença maligna concomitante e indivíduos com deficiência de tiopurina

metiltransferase. Pacientes com baixa atividade enzimática da tiopurina metiltransferase são mais suscetíveis aos efeitos colaterais da azatioprina, principalmente em relação à depressão da medula óssea (HENEGHAN e MCFARLANE, 2002; STEVEN, BUCKLEY e MACKAY, 1979; LENNARD, VANLOON e WEINSHILBOUM, 1989) (Quadro 3).

O tratamento combinado é apropriado para pacientes que têm maior risco de complicações relacionadas ao uso de prednisona, como mulheres na pós-menopausa, instabilidade emocional, osteoporose, diabetes melito e hipertensão de difícil controle e obesidade (SUMMERSKILL et al., 1975; STELLON et al., 1985; LEBOVICS et al., 1985; WANG e CZAJA, 1989) (Quadro 3). Os pacientes em uso crônico de prednisona cronicamente deverão ser submetidos a exame oftalmológico periódico para avaliar catarata e glaucoma. Pacientes recebendo azatioprina devem ser monitorizados para leucopenia e trombocitopenia (CZAJA e FREESE, 2002).

QUADRO 3 - ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA HAI EM ADULTOS

	PREDNISONA ISOLADA (mg/dia)	TRATAMENTO COMBINADO	
		PREDNISONA (mg/dia)	AZATIOPRINA (mg/dia)
Semana 1	60	30	50
Semana 2	40	20	50
Semana 3	30	15	50
Semana 4	30	15	50
Manutenção até a remissão	20	10	50
Razões para Preferências	Citopenia Deficiência de tiopurina metiltransferase Gravidez Doença maligna Tratamento: < 6 meses	Pós-menopausa Osteoporose Diabete de difícil controle Obesidade Acne Labilidade emocional Hipertensão	

FONTE: CZAJA, A. J.; FREESE, D. K. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, v. 36, n. 2, p. 479-497, 2002.

Em relação aos pacientes pediátricos, não existe nenhum estudo randomizado e controlado, mas várias publicações contendo pelo menos 20 pacientes documentaram que a eficácia dos dois regimes de tratamento é semelhante à da população adulta. Devido ao efeito deletério do uso de doses elevadas de prednisona no crescimento linear e no desenvolvimento ósseo, bem como na aparência física, o uso precoce de azatioprina é recomendado para os pacientes pediátricos sem contra-indicações (GREGORIO et al., 1997; GREGORIO et al., 2001.; MAGGIORE et al., 1984; MAGGIORE et al., 1993; ROBERTS, 1995; YACHHA et al., 2001; FERREIRA et al., 2002; SAADAH, SMITH e HARDIKAR, 2001) (Quadro 4).

QUADRO 4 - ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA HAI EM CRIANÇAS

ESQUEMA INICIAL	ESQUEMA DE MANUTENÇÃO	INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO
Prednisona, 2mg/kg/dia (até 60mg/dia) por 2 semanas, isolada ou em associação com azatioprina, 1-2mg/kg/dia	Retirada gradativa da prednisona até 0,1-0,2 mg/kg/dia ou 5 mg/dia em 6-8 semanas Azatioprina mantida na dose inicial, se utilizada.	Enzimas hepáticas normais por 1-2 anos em vigência de tratamento Sem história de recaída neste período Biópsia hepática sem inflamação

FONTE: CZAJA, A. J., FREESE, D. K. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Hepatology, v. 36, n. 2, p. 479-497, 2002.

Não existe uma duração mínima ou máxima para o tratamento. O tratamento deve ser mantido até que se obtenha remissão, falha terapêutica ou toxicidade pela droga. Deve-se conceder a todos os pacientes adultos a oportunidade de atingir remissão sustentada, interrompendo-se a administração da medicação ao se alcançar resolução clínica, laboratorial e histológica. A melhora

histológica ocorre somente 3 a 6 meses após a melhora clínica e laboratorial, e o tratamento deve ser continuado por pelo menos este período (CZAJA e FREESE, 2002). A corticoterapia é retirada de modo gradativo, num período de 6 semanas após a indução da remissão (Quadro 5).

QUADRO 5 - ESQUEMA DE RETIRADA DA MEDICAÇÃO APÓS REMISSÃO

INTERVALO DE RETIRADA	PREDNISONA ASSOCIADA À AZATIOPRINA		PREDNISONA ISOLADA
Semanas após a remissão	Dose de prednisona (mg/dia)	Dose de azatioprina (mg/dia)	Dose de prednisona (mg/dia)
1	7,5	50	15
2	7,5	50	10
3	5	50	5
4	5	25	5
5	2,5	25	2,5
6	2,5	25	2,5
Após 6 semanas	0	0	0

FONTE: CZAJA, A. J. Autoimmune Hepatitis. In : FRIEDMAN, L. S.; KEEFFE, E. B. Handbook of Liver Disease. Edinburg: Churchill Livingstone, 1998. p. 78.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO E SELEÇÃO

Foram analisados, retrospectivamente, os prontuários dos pacientes com menos de 20 anos de idade e com diagnóstico de HAI na Clínica Mayo, entre o período de 1985 a 1999. A HAI foi diagnosticada de acordo com os critérios estabelecidos pelo Grupo Internacional de Hepatite Auto-imune (ALVAREZ et al., 1999 a). Foram critérios de exclusão: infecção pelos vírus da hepatite A, B, C, Epstein Barr ou citomegalovírus, deficiência de alfa-1-anti-tripsina, doença de Wilson, hemocromatose ou outra doença metabólica. O estudo foi aprovado pelo Institutional Review Board da Instituição, e todos os pacientes ou responsáveis assinaram consentimento informado autorizando a participação em pesquisa médica. Quarenta e sete crianças satisfizeram a estes critérios, sendo que trinta e três crianças possuíam acompanhamento disponível. A média de acompanhamento foi de 3.8 ± 3.7 anos. Os achados da população pediátrica foram comparados aos dados de 73 adultos que satisfizeram os mesmos critérios, sendo que todos possuíam acompanhamento disponíveis. A média de seguimento da população adulta foi de 4.6 ± 3 anos. Para avaliação da resposta terapêutica e sobrevida, utilizou-se os pacientes que possuíam pelo menos 6 meses de acompanhamento.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Dados Clínicos

Durante a revisão dos prontuários médicos, os seguintes dados foram coletados: idade, sexo, tempo do início dos sintomas no diagnóstico, características bioquímicas, imunológicas, radiológicas, presença de outras doenças auto-imunes, tratamento utilizado, resposta à imunossupressão, recaída, necessidade de transplante hepático ou morte causada pela doença hepática (apêndice 1.1 e 1.2).

3.2.2 Avaliação Laboratorial

Para a detecção de anticorpos anti-músculo liso (AML), anti-microsomal de fígado-rim 1 (anti LKM1) e fator antinuclear (FAN) usou-se imunofluorescência indireta em cortes de tecido de roedor (CZAJA, MANNS e HOMBURGER, 1992; CZAJA et al., 1994; CZAJA et al., 1996). Em relação ao FAN e ao AML, considerou-se positiva uma titulação $\geq 1:40$ em adultos, e $\geq 1:20$ nas crianças. Para ambos os grupos, uma titulação $\geq 1:10$ foi considerada positiva para o anticorpo anti-LKM1.

3.2.3 Tratamento

Os pacientes foram tratados com prednisona ou prednisona em combinação com azatioprina ou 6-mercaptopurina. Estudos publicados

anteriormente demonstraram que a eficácia dos dois tratamentos é comparável (SUMMERSKILL et al., 1975). A resposta ao tratamento foi definida de acordo com a publicação do Grupo Internacional de Hepatite Auto-imune (ALVAREZ et al., 1999 a). Definiu-se como remissão ou resposta positiva melhora importante da sintomatologia associada a pelo menos 50% de melhoria nos exames laboratoriais durante o primeiro mês de tratamento, com níveis de transaminase glutâmica oxalacética (TGO) e transaminase glutâmica pirúvica (TGP) descendentes até menos que 2x o limite superior normal dentro de 6 meses durante qualquer redução da dose de medicação até os níveis de manutenção. Definiu-se recaída como um aumento na TGO ou TGP sérica maior que duas vezes o limite superior normal com ou sem reaparecimento dos sintomas, após resposta positiva prévia. Denominou-se remissão sustentada a ausência de recaída após retirada completa da medicação. Falha terapêutica foi definida como piora clínica, bioquímica ou histológica durante o tratamento.

3.2.4 Avaliação Histológica

As biópsias hepáticas foram revisadas retrospectivamente por um único hepatopatologista experiente, que desconhecia os achados clínicos dos pacientes. A gravidade do processo necroinflamatório foi avaliada através da utilização de um sistema de graduação, o índice de atividade histológica modificado (IAH) (Quadro 6) (ISHAK et al., 1995). Obteve-se pontuações separadas para o estadio (que avalia o grau de fibrose e as alterações da arquitetura hepática secundárias à gravidade do processo necroinflamatório), utilizando-se o sistema de estadiamento da fibrose modificado, também descrito por ISHAK et al., em 1995

(Quadro 7). A coloração utilizada para avaliação da fibrose foi a hematoxilina-eosina. Também foi avaliada a presença de agregados linfocitários, alterações concomitantes dos ductos biliares e o tipo de infiltrado inflamatório (apêndice 1.3).

QUADRO 6 - CRITÉRIOS PARA GRADUAÇÃO DO PROCESSO NECROINFLAMATÓRIO NA HAI

CRITÉRIO	ESCORE
Hepatite de interface periportal ou periseptal	
Ausente	0
Leve (focal, poucos espaços-porta)	1
Leve/moderada (focal, maioria dos espaços-porta)	2
Moderada (contínuo em torno de <50% dos septos)	3
Grave (contínuo em torno de >50% dos septos)	4
Necrose confluyente	
Ausente	0
Necrose confluyente focal	1
Necrose de zona 3 em algumas áreas	2
Necrose de zona 3 na maioria das áreas	3
Necrose de zona 3 com necrose em ponte porto-central ocasional	4
Necrose de zona 3 com necrose em ponte porto-central múltipla	5
Necrose panacinar ou multiacinar	6
Necrose lítica focal, apoptose ou inflamação focal	
Ausente	0
Um foco ou menos por objetiva de 10x	1
2-4 focos por objetiva de 10x	2
5-10 focos por objetiva de 10x	3
Mais de 10 focos por objetiva de 10x	4
Inflamação portal	
Ausente	0
Leve, alguns ou todos espaços-porta	1
Moderada, alguns ou todos espaços-porta	2
Acentuadamente moderada, todos os espaços-porta	3
Acentuada, todos os espaços-porta	4

FONTE: ISHAK et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. Journal of Hepatology, v. 22, p. 696-699, 1995.

NOTA: O escore máximo possível é 18.

QUADRO 7 - ESTADIAMENTO DA FIBROSE NA HAI

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	ESCORE
Ausência de fibrose	0
Expansão fibrosa de alguns espaços-porta com ou sem septos fibrosos curtos	1
Expansão fibrosa na maioria dos espaços-porta com ou sem septos fibrosos curtos	2
Expansão fibrosa na maioria dos espaços-porta com fibrose em ponte porto-portal ocasional	3
Expansão fibrosa na maioria dos espaços-porta com fibrose em ponte porto-portal e porto-central acentuadas	4
Fibrose em ponte acentuada (porto-portal ou porto-central), com nódulos ocasionais (cirrose incompleta)	5
Cirrose, provável ou definitiva	6

FONTE: ISHAK et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. Journal of Hepatology, v. 22, p. 696-699, 1995.

NOTA: Escore máximo possível é 6.

3.2.5 Análise Estatística

Para análise dos dados foram utilizados os testes t de Student para amostras independentes, teste de Mann-Whitney, teste qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. A curva de Kaplan-Meyer foi utilizada para avaliação da sobrevida. Para todos os testes foi considerado um nível de significância mínimo de 5%.

Os valores de distribuição normal estão apresentados como média e desvio padrão ($x \pm DP$), enquanto que os de distribuição assimétrica como mediana e intervalo de variação [me(min-max)].

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A média de idade no diagnóstico para a população pediátrica foi de 14 ± 5 anos, e 48 ± 14 anos para os adultos. Em relação ao gênero, a distribuição foi mais equitativa nas crianças: 57% eram do sexo feminino e 43% do sexo masculino. A predominância do sexo feminino foi maior na população adulta: 63 (86%) eram mulheres. Em relação ao tipo de hepatite auto-imune, poucos pacientes tinham HAI do tipo 2. Na população pediátrica, 40 (85%) tinham HAI tipo 1; 4 (9%) tipo 2 e 3 (6%) eram negativos para os auto-anticorpos testados. Para os adultos, 72 (98%) tinham HAI tipo 1; 0 (0%) tipo 2 e 1 (2%) eram negativos para os anticorpos testados. A duração dos sintomas antes do diagnóstico foi significativamente mais curta em crianças: mediana de 3 (0-122) meses ± 18 comparada a 8 (1-156) meses para adultos. Apenas um paciente pediátrico (HAI tipo 1) e nenhum dos adultos foi diagnosticado apresentando quadro clínico de hepatite fulminante. A Tabela 1 compara as características clínicas no diagnóstico entre os pacientes adultos e pediátricos.

Treze pacientes pediátricos (28%) e 28 adultos (38%) apresentaram outras doenças auto-imunes associadas na ocasião do diagnóstico ($p = 0,16$). A Tabela 2 demonstra a frequência de outras doenças auto-imunes presentes no diagnóstico, nos pacientes adultos e pediátricos. Doenças da tireóide ocorreram com frequência estatisticamente maior na população adulta.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA HAI NO DIAGNÓSTICO: COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS

CARACTERÍSTICAS	ADULTOS (n=73)	CRIANÇAS (n=47)	P
Sexo feminino	63/73 (86)	27/47 (57)	0,00 ⁽¹⁾
Duração dos sintomas antes do diagnóstico (meses)	8 (1-156)	3 (0-122)	0,00 ⁽²⁾
Presença de outras doenças auto-Imunes	29/73 (38)	12 (25)	0,16 ⁽¹⁾

NOTA: Valores expressos como média (desvio padrão), mediana (min-max) ou número (porcentagem)

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher, ⁽²⁾ Teste de Mann-Whitney

TABELA 2 - DOENÇAS AUTO-IMUNES PRESENTES NO DIAGNÓSTICO DA HAI: COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS

DOENÇAS AUTO-IMUNES	ADULTOS (n=73)	CRIANÇAS (n=47)	p ⁽¹⁾
Doenças da tireóide	11	1	0,02
Doença inflamatória intestinal	5	4	0,73
Diabete melito	3	2	1,00
Irite	2	0	0,51
Lupus eritematoso sistêmico	1	2	0,56
Artrite reumatóide	1	1	1,00
Sinovite	2	0	0,51
Miosite	1	0	1,00
Pericardite	1	0	1,00
Vasculite	1	0	1,00
Síndrome de Sjögren	1	0	1,00
Anemia hemolítica	0	1	1,00
Hipoparatiroidismo	0	1	1,00
Vitiligo	0	1	1,00

NOTA: Valores expressos como número

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher

Onze pacientes pediátricos foram submetidos a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Três pacientes tinham

características colangiográficas de colangite esclerosante primária (um com estenose intra-hepática e dois com estenose intra e extra-hepática). Oito pacientes pediátricos adicionais foram submetidos a CPRE com achados radiológicos normais. Dois pacientes adultos com diagnóstico de retocolite ulcerativa foram submetidos a CPRE; um deles tinha colangiografia normal e o outro, estenose intra e extra-hepática.

4.2 CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS

As alterações bioquímicas presentes no diagnóstico estão demonstradas na Tabela 3. Disfunção hepática grave (tempo de protrombina >15 segundos e albumina <3 g/dl ocorreu em 8 dos 47 (17%) pacientes pediátricos e em 12 dos 73 (16%) adultos. Os níveis séricos de bilirrubina e fosfatase alcalina (ajustada para sexo e idade) foram significativamente maiores nos adultos, que também apresentaram níveis séricos significativamente mais baixos de albumina.

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DA HAI NO DIAGNÓSTICO: COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS

BIOQUÍMICA	ADULTOS (n=73)	CRIANÇAS (n=42)	P ⁽³⁾
Bilirrubina total (mg/dl)	2,4 (0,5-2,4)	1,4 (0,2-11)	0,02 ⁽³⁾
TGO ⁽¹⁾	14 (0,7-67)	12 (1-72)	0,20 ⁽³⁾
Gama-globulina (g/dl)	3,0 ± 1,0	2,8 ± 1,3	0,09 ⁽⁴⁾
Albumina (g/dl)	3,0 ± 0,5	3,7 ± 0,6	0,00 ⁽⁴⁾
Tempo de protrombina (seg)	14 ± 3	13 ± 3	0,50 ⁽⁴⁾
Fosfatase alcalina ⁽²⁾	1,5 (0,3-46)	1,0 (1-7)	0,00 ⁽³⁾

NOTA: Valores expressos como média (desvio padrão) e mediana (min-max)

⁽¹⁾ A concentração sérica foi dividida pelo limite superior normal.

⁽²⁾ A concentração sérica foi dividida pelo limite superior normal ajustado para sexo e idade.

⁽³⁾ Teste de Mann-Whitney ⁽⁴⁾ Teste t de Student

4.3 AUTO-ANTICORPOS

Na ocasião do diagnóstico, 4 (9%) das crianças eram LKM1 positivas, comparativamente a nenhum paciente adulto. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a positividade para FAN e/ou AML nem em relação aos títulos dos auto-anticorpos entre os dois grupos. Estes dados estão disponíveis na Tabela 4.

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DOS AUTO-ANTICORPOS NA HAI NO DIAGNÓSTICO: COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS

AUTO-ANTICORPOS	ADULTOS (n=73)	CRIANÇAS (n=47)	p
Anti-LKM1	0/73 (0)	4/47 (9)	0,00 ⁽¹⁾
FAN e/ou AML	72/73 (98)	40/47 (85)	0,03 ⁽¹⁾
Marcadores negativos	1/73 (2)	3/47 (6)	0,40 ⁽¹⁾
FAN e AML	42/73 (56)	23/47 (57)	0,21 ⁽¹⁾
FAN isoladamente	14/73 (19)	8/47 (17)	
AML isoladamente	18/73 (24)	9/47 (22)	
FAN- título	1:640 (1:40-1:16,384)	1:320 (1:40-1:1,280)	0,60 ⁽²⁾
AML – título	1:320 (1:40-1:5,120)	1:160 (1:160-1:1,280)	0,50 ⁽²⁾
Anti-LKM1 – título	0	1:640 (1:20-1:1,280)	0,00 ⁽²⁾

NOTA: Valores expressos como mediana (variação) ou número (porcentagem)

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher, ⁽²⁾ Teste de Mann Whitney

4.4 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

As características histológicas encontradas na biópsia hepática inicial estão resumidas na Tabela 5. O escore para estadiamento da fibrose e graduação da atividade necro-inflamatória foram semelhantes entre pacientes adultos e pediátricos. Por outro lado, a inflamação portal foi significativamente mais intensa em adultos (21% vs 6%, $p = 0,03$) e atividade acinar, avaliada pela presença de necrose lítica focal, apoptose e inflamação, foi mais intensa em pacientes pediátricos (42% vs 19%, $p = 0,02$). O tipo de infiltrado linfocitário também diferiu entre crianças e adultos. Infiltrado linfoplasmocitário ocorreu com maior frequência em adultos (60% vs 39%, $p = 0,02$), enquanto que infiltrado linfocitário foi mais comum em pacientes pediátricos (42% vs 19%, $p = 0,02$).

A mediana do tempo transcorrido entre o início dos sintomas até a realização da biópsia hepática foi significativamente menor nos pacientes pediátricos [4 (0-122) meses nas crianças vs 12 (25-331) meses nos adultos, $p = 0,00$]. Pacientes com inflamação acinar moderada a grave (hepatite de interface 3 ou 4, ou necrose focal 3 ou 4) e inflamação portal leve (escore 1) tiveram estadiamentos de fibrose mais avançados na biópsia hepática (43% com cirrose) quando comparados aos pacientes que não se encaixaram nestes critérios (24% com cirrose) ($p = 0,02$). Para os pacientes que tinham inflamação acinar moderada a grave, 72% dos pacientes pediátricos tinham cirrose associada, comparado a 100% dos adultos ($p = 0,67$).

TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DA HAI NO DIAGNÓSTICO: COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS

CARACTERÍSTICAS	ADULTOS (n=71)	CRIANÇAS (n=33)	p
Inflamação portal grave	15/71 (21)	2/33 (6)	0,03 ⁽⁷⁾
Hepatite de interface grave	23/71 (32)	17/33 (51)	0,09 ⁽⁷⁾
Necrose acinar confluyente grave	6/71 (8)	6/33 (18)	0,26 ⁽⁷⁾
Necrose focal grave	13/71 (19)	14/33 (42)	0,02 ⁽⁷⁾
Graduação do IHA ⁽¹⁾	8 (0-18)	9 (0-17)	0,21 ⁽⁸⁾
Tipo de inflamação portal			0,02 ⁽⁷⁾
Linfocitário	20/71 (28)	18/33 (54)	
Linfoplasmocitário	42/71 (60)	13/33 (39)	
Estadio da fibrose			0,89 ⁽⁷⁾
0-sem fibrose	8/71 (11)	5/33 (15)	
1-fibrose portal	7/71 (9)	4/33 (12)	
2-fibrose periportal	22/71 (30)	6/33 (18)	
3-fibrose septal	14/71 (19)	8/33 (24)	
4-cirrose	20/71 (27)	10/33 (30)	
Colangite	11/71 (15)	2/33 (6)	0,21 ⁽⁷⁾
Diagnóstico Histológico			0,72 ⁽⁷⁾
HAI ⁽²⁾	51/71 (71)	27/33 (81)	
CAI ⁽³⁾	2/71 (3)	0	
CEP ⁽⁴⁾	4/71 (6)	2/33 (6)	
HAI/CAI ⁽⁵⁾	5/71 (7)	0	
HAI/CEP ⁽⁶⁾	4/71 (6)	2/33 (6)	
Outros	5/71 (7)	2/71 (6)	

NOTA: Valores expressos como número (porcentagem) e mediana (variação)

⁽¹⁾Índice histológico de atividade inflamatória; ⁽²⁾Hepatite auto-imune; ⁽³⁾Colangite auto-imune;

⁽⁴⁾Colangite esclerosante primária ⁽⁵⁾Síndrome de imbricamento entre hepatite auto-imune e colangite auto-imune;

⁽⁶⁾Síndrome de imbricamento entre hepatite auto-imune e colangite esclerosante primária.

⁽⁷⁾ Teste qui-quadrado de Pearson, ⁽⁸⁾ Teste de Mann-Whitney

4.5 TRATAMENTO

Dos pacientes que tiveram seguimento disponível, 71 adultos e 29 pacientes pediátricos receberam tratamento ($p = 0.07$). As estratégias de tratamento estão resumidas na Tabela 6. A mediana da duração do tratamento foi menor para os adultos: 13 (0 - 120) meses comparada a 36 (1 - 144) meses nas crianças ($p = 0,00$). Diminuição progressiva da dose de prednisona, uma vez atingida a remissão, foi iniciada em todos os pacientes adultos e pediátricos. Todos os pacientes adultos com resposta positiva atingiram o término do tratamento, porém, em apenas 33% (8 de 24) dos pacientes pediátricos parou-se completamente a medicação ($p = 0,00$). Em relação a remissão e a recaída, os resultados foram semelhantes entre os dois grupos. Tanto os pacientes adultos como pediátricos responderam à reinstituição do tratamento após uma recaída. Remissão sustentada foi obtida em 2 (8%) crianças e 11 (19%) adultos. É importante salientar que 7 (29%) pacientes pediátricos estavam utilizando dose de manutenção de prednisona em mediana por 2 anos (0,5 - 4 anos), sem história de piora clínica ou bioquímica, e que os 2 pacientes que estavam em remissão sustentada (por 16 e 29 meses) haviam apresentado recaída numa primeira tentativa de parada da medicação. A comparação dos resultados do tratamento é demonstrada na Tabela 6.

TABELA 6 - ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA HAI: COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS

	ADULTOS (n=73)	CRIANÇAS (n=33)	P
Tratados	71/73 (97)	29/33 (88)	0,07 ⁽¹⁾
Duração do tratamento (meses)	13 (0-120)	36 (1-144)	0,00 ⁽²⁾
Prednisona isolada	23/71(32)	10/29(35)	1,00 ⁽¹⁾
Prednisona + Azatioprina	48/71(68)	19/29(65)	1,00 ⁽¹⁾

NOTA: Valores expressos como média (desvio padrão), mediana (min-max) ou número (porcentagem).

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher, ⁽²⁾ Teste t de Student

TABELA 7 - RESPOSTA TERAPÊUTICA NA HAI: COMPARAÇÃO ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS

	ADULTOS (n=73)	CRIANÇAS (n=33)	p ⁽¹⁾
Tratados	71/73 (97)	29/33 (88)	0,07
Falha terapêutica	8/71 (11)	5/29 (17)	0,51
Resposta positiva	57/71 (80)	24/29 (83)	1,00
Recaída	46/57 (80)	17/24 (71)	0,65
Remissão sustentada	11/5 (19)	2/24 (8)	
Esquema de manutenção	0	7/24 (29)	

NOTA: Valores expressos como número (porcentagem)

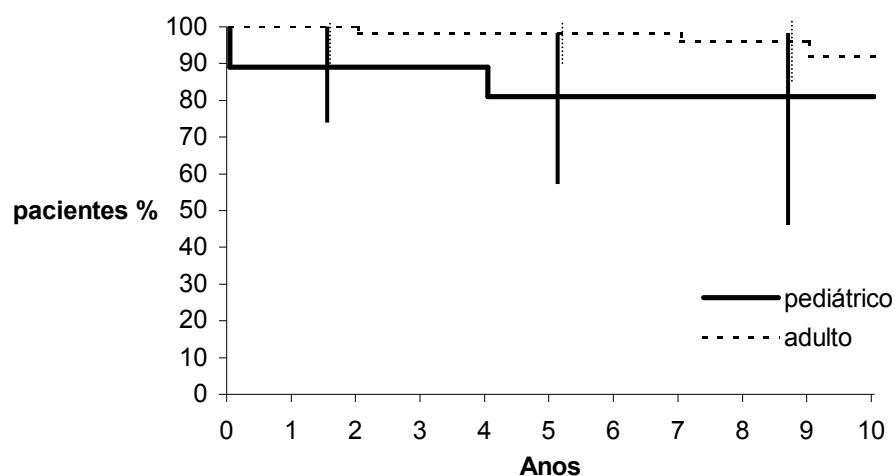
⁽¹⁾ Teste exato de Fisher

4.6 SOBREVIDA

Três dos 73 adultos necessitaram de transplante hepático, e nenhum está aguardando na lista de espera para transplante, comparado a 3 das 33

crianças que foram transplantadas e 2 de 33 que aguardam na lista de espera por um transplante hepático. Óbito devido a causa hepática ocorreu em 2 dos 73 adultos. Um deles estava sendo avaliado para transplante hepático enquanto o outro faleceu devido a hemorragia digestiva por varizes esofágicas. Na população pediátrica não ocorreu nenhum óbito relacionado à doença hepática. Dois outros pacientes adultos foram a óbito durante o seguimento, mas a causa mortis não estava relacionada à hepatopatia. A sobrevida dos pacientes em 5 anos, livres de serem transplantados, listados para transplante hepático ou irem a óbito devido a complicações hepáticas foi de 83% para crianças e 98% para adultos ($p=0.00$) (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 - SOBREVIDA LIVRE DE LISTAGEM PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO OU MORTE DE CAUSA HEPÁTICA



5 DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo investigar possíveis diferenças clínicas, bioquímicas, auto-imunes ou histológicas entre a HAI de início na faixa etária pediátrica e a hepatite auto-imune que se inicia na idade adulta, bem como avaliar diferenças na resposta terapêutica e na sobrevida dos dois grupos. Os resultados obtidos fornecem informações inovadoras em relação a estes tópicos em uma grande amostra de pacientes provenientes de um único centro de tratamento, que é referência mundial nesta patologia. Um grupo da Argentina publicou há alguns anos uma comparação entre pacientes adultos e pediátricos com HAI (PANDO et al., 1999), porém, a maioria dos dados relacionava-se à tipagem HLA. Algumas características bioquímicas e diferenças em relação à remissão também foram descritas. Mais recentemente, uma comparação entre pacientes brasileiros e americanos com hepatite auto-imune do tipo 1 foi publicada (CZAJA et al., 2002). Também nesta publicação, a maioria dos dados relaciona-se à tipagem HLA e a algumas distinções clínicas. Embora o estudo não tenha sido desenhado para comparar a HAI de início na idade adulta com a de início na faixa etária pediátrica, a maioria dos pacientes norte-americanos eram adultos (idade média de 48 anos), comparados principalmente a pacientes pediátricos no grupo brasileiro (idade média 17 anos, 68% com menos de 18 anos). Como já foi citado, os dados deste estudo relacionam-se principalmente a distinções clínicas e genéticas e não foram relatados dados de resposta terapêutica ou sobrevida a longo prazo. Mais importante, ambos os estudos foram realizados com grupos de pacientes provenientes de diversas instituições.

Resumindo os principais achados da comparação realizada nesta casuística, uma diferença estatisticamente significativa entre a HAI de início na faixa

etária pediátrica e a HAI de início na idade adulta foi encontrada em relação a uma distribuição mais uniforme em relação ao gênero na população pediátrica: 57% eram do sexo feminino na população pediátrica, comparados a 85% de predominância do gênero feminino na população adulta. Esta diferença poderia estar relacionada à exposição aos hormônios sexuais, que ainda não teria ocorrido nos pacientes da fase pediátrica; porém, uma predominância do sexo feminino semelhante à população adulta já foi relatada em outras revisões de HAI em crianças (75-90%) (GREGORIO et al., 1997; PANDO et al., 1999; CZAJA et al. 2002; FERREIRA et al., 2002; HOMBERG ABUAH e BERNARD., 1987; MAGGIORE et al., 1993). Outros estudos relatam uma predominância menos expressiva, variando de 66-68%, mas ainda não tão significativas como a diferença registrada neste estudo (OETTINGER et al., 2005; SAADAH, SMITH e HARDIKAR, 2001). Os pacientes pediátricos não eram mais jovens no diagnóstico em relação às publicações citadas, com isso, diferenças no ambiente hormonal relacionadas ao gênero e idade não explicam os achados deste estudo. Já a predominância do sexo feminino descrita na literatura para HAI de início em adultos (70-89%) (CZAJA, 1996; JOHNSON, MCFARLANE e WILLIAMS, 1995; CZAJA et al., 2002), está em concordância com os achados da nossa população adulta. A HAI do tipo 2 não foi encontrada na população adulta, mas ocorreu em 9% das crianças incluídas no estudo. A HAI do tipo 2 têm sido descrita em apenas 4% dos casos de HAI na população adulta dos EUA (CZAJA, MANNS e HOMBERG, 1992), mas em até 20% da população adulta na Alemanha e na França (HOMBERG, ABUAF e BERNARD, 1987). Uma frequência bem maior ocorre em pacientes pediátricos da Europa, onde os números relatados chegam a 38% e 43% no Reino Unido e França respectivamente (GREGORIO et al., 1997; MAGGIORE et al., 1984). Porém, em

pacientes pediátricos da Austrália, do Canadá, da Argentina e do Brasil, os números descritos são bem menores, variando de 3 a 12% (SAADAH, SMITH e HARDIKAR, 2001; ALVAREZ et al., 1999 b; FERREIRA et al., 2002). Em outro estudo brasileiro, englobando pacientes adultos e pediátricos, mas com média de idade de 8 anos, a hepatite auto-imune tipo 2 correspondeu a 20% dos casos (BITTENCOURT et al., 1999). As diferentes incidências podem estar relacionadas a diferentes influências genéticas e ambientais ou a variações na sensibilidade do teste utilizado para detectar o anticorpo anti-LKM1.

Os pacientes pediátricos foram diagnosticados mais precocemente. A duração dos sintomas antes do diagnóstico para pacientes pediátricos foi de 3 meses, comparada a 8 meses para adultos. Esta diferença pode estar relacionada a formas distintas de apresentação clínica entre crianças e adultos, mas infelizmente este dado específico não foi avaliado. O estudo que compara algumas características entre pacientes adultos e pediátricos com HAI, descreve que 70% das crianças apresentaram um quadro clínico compatível com hepatite viral aguda, em comparação com apenas 54% dos adultos (PANDO et al., 1999). Porém, em diversos estudos isolados de populações adultas e pediátricas, uma apresentação aguda da HAI é descrita variando de 30 a 60% nas crianças e 26-75% nos adultos, sem uma clara distinção entre os dois grupos (GREGORIO et al., 1997, ALVAREZ et al., 1999 b; FERREIRA et al., 2002; SAADAH, SMITH e HARDIKAR, 2001; HOMBERG, ABUAF e BERNARD, 1987; CJAZA, 1996; PARKER e KINGHORN, 1997; MICHELSKE et al., 2003; OMAGARI et al., 1999; FERRARI et al., 2004). Quadro clínico lembrando hepatite fulminante no diagnóstico ocorreu em uma criança e em nenhum adulto, o que não é diferente da incidência descrita para apresentação fulminante da HAI tipo 1 em publicações na população pediátrica

(GREGORIO et al., 1997; FERREIRA et al., 2002; SAADAH, SMITH e HARDIKAR, 2001). Já nos pacientes com HAI tipo 2, a apresentação fulminante têm sido descrita com maior frequência, chegando até a 25% (GREGORIO et al., 1997); porém, nenhum dos pacientes com HAI tipo 2 do presente estudo teve quadro clínico de hepatite fulminante no diagnóstico, embora o número de pacientes com HAI tipo 2 desta casuística seja pequeno. Em duas publicações de larga escala em pacientes adultos não existem relatos de apresentação como hepatite fulminante (JOHNSON, MCFARLANE e WILLIAMS, 1995; PANDO et al., 1999), concordando com os achados da população adulta do presente estudo. Entretanto, em um estudo publicado sobre HAI na população adulta norte-americana, 8 de 115 (7%) pacientes, a maioria com HAI do tipo 1, encaixaram-se nos critérios de hepatite fulminante (KESSLER et al., 2004).

A frequência de disfunção hepática grave ao diagnóstico foi semelhante em crianças e adultos, em torno de 17%. Em um estudo do Reino Unido com pacientes pediátricos, foi observada em 53% dos casos (GREGORIO et al., 1997). Os pacientes adultos, em comparação à população pediátrica, demonstraram albumina mais baixa e níveis séricos de bilirrubina e fosfatase alcalina (ajustado para sexo e idade) mais altos. Estes dados podem estar relacionados à maior duração da doença antes da realização do diagnóstico nos pacientes adultos. As duas publicações existentes que comparam características bioquímicas entre adultos e crianças, descrevem níveis séricos aumentados de GGT em pacientes pediátricos e nenhuma diferença em relação à fosfatase alcalina ou à bilirrubina, o que difere deste estudo (CZAJA et al., 2002; PANDO et al., 1999). A população pediátrica em um desses estudos também demonstrou albumina sérica mais alta que os adultos, em concordância com os dados desta casuística, juntamente com

níveis de AST mais elevados, não encontrados na presente amostra (CZAJA et al., 2002). A frequência de anticorpos AML e FAN foi semelhante nos adultos e crianças da instituição avaliada, enquanto que nos dois estudos sul-americanos, a positividade para AML foi maior e para FAN foi menor, na população pediátrica (CZAJA et al., 2002; PANDO et al, 1999).

Em relação à biópsia hepática (Tabela 5), inflamação portal grave foi significativamente mais frequente em adultos, e atividade acinar grave, avaliada pela presença de necrose lítica, apoptose e inflamação, mais frequente em pacientes pediátricos. O infiltrado inflamatório portal nos pacientes pediátricos foi predominantemente linfocitário, enquanto que nos adultos, o infiltrado foi predominantemente linfoplasmocitário. Como a população pediátrica foi diagnosticada mais rapidamente, e também o tempo decorrido entre início dos sintomas à primeira biópsia foi mais curto, pode-se especular, com as diferenças encontradas nas biópsias, que o processo inflamatório da HAI inicia-se no ácino e progride depois aos espaços-porta. Se o processo inflamatório inicia-se no ácino e progride depois para os espaços-porta, os pacientes com maior atividade inflamatória acinar e menor atividade inflamatória portal teriam a doença num estágio mais precoce, e portanto, menor incidência de cirrose. Esta hipótese, contudo, não foi confirmada, pois ao contrário do esperado, ocorreu uma frequência até mais elevada de cirrose nos pacientes com maior atividade acinar e menor inflamação portal. Com isso pode-se inferir, então, que os pacientes com inflamação acinar grave têm uma forma mais agressiva de HAI, com progressão mais frequente para cirrose. Estudos de fatores prognósticos em relação à histopatologia na HAI tipo 1, associam atividade acinar grave a um pior prognóstico, com 45% de mortalidade em 5 anos e desenvolvimento de cirrose em 82% dos casos; já os

pacientes cuja biópsia hepática demonstra apenas hepatite de interface têm uma sobrevida normal em 5 anos, e apenas 17% desenvolvem cirrose (ROBERTS, THERNEAU, CZAJA, 1996). Em relação ao escore do processo necro-inflamatório e do estadiamento da fibrose, não houve diferença estatística entre os dois grupos, todavia, as crianças foram diagnosticadas mais precocemente (7 meses vs 24 meses para os adultos). A presumida duração mais curta da doença nas crianças, juntamente com o achado da mesma frequência de cirrose e atividade acinar significativamente maior, sugere que o processo patológico na HAI é mais grave nos pacientes pediátricos. A frequência de cirrose na população adulta (27%), não foi diferente da incidência observada na maioria dos estudos descritos na literatura para pacientes do Reino Unido, Itália e Taiwan (JOHNSON, MCFARLANE e WILLIAMS, 1995; PARKER e KINGHORN, 1997; FERRARI, et al., 2004.; LEE, et al., 2002; SUMMERSKILL et al., 1975). Apenas dois estudos descrevem incidências distintas: um estudo do Japão, onde a incidência de cirrose no diagnóstico para pacientes adultos foi descrita em apenas 14% dos pacientes, e um grupo da Índia, onde a frequência chegou a 76%. A frequência de cirrose na população pediátrica deste estudo foi de 30%, o que é semelhante à frequência descrita para pacientes pediátricos em estudos da Austrália e Alemanha (OETTINGER, et al., 2005; SAADAH, SMITH e HARDIKAR, 2001). Já outros grupos descreveram a presença de cirrose no diagnóstico em 53% (Brasil) (FERREIRA et al., 2002), 69% (Reino Unido) (GREGORIO et al., 1997) e 80% dos casos (França) (MAGGIORE et al., 1993). O estudo francês utilizou a laparoscopia para obtenção das amostras, porém o estudo britânico não. Os pacientes pediátricos nesta casuística foram submetidos à biópsia hepática transparietal guiada por ultrassom e todas as amostras histológicas foram satisfatórias. A maior incidência de cirrose encontrada em

crianças em alguns grupos étnicos pode ser consequência de um maior tempo transcorrido para o diagnóstico, ou de uma forma mais agressiva da doença, com progressão mais rápida da fibrose, relacionada ao *background* genético (PANDO et al., 1999; SANCHEZ-URDAZPAL et al., 1992; CZAJA et al., 1997). Em relação ao diagnóstico histopatológico, não foram encontradas diferenças entre crianças e adultos no que diz respeito à presença de síndromes de imbricamento (*overlap*). Achados sugestivos de colangite esclerosante primária (CEP), colangite auto-imune ou imbricamento de HAI com colangite auto-imune ou CEP à biópsia ocorreram em 21% dos adultos e 12% das crianças ($p = 0,72$). Também não foram encontradas diferença em relação à presença de colangite (alterações ductais à biópsia) entre adultos e crianças (15% vs. 6%, $p = 0,21$). A frequência de colangite nas biópsias pediátricas foi semelhante à descrita num artigo britânico recente que avaliou pacientes com HAI, mas menor que a descrita no mesmo artigo para pacientes com "colangite esclerosante auto-imune" (35%) (GREGORIO et al., 2001). A síndrome de imbricamento de HAI com colangite esclerosante é uma entidade pouco comum em adultos; entretanto, ela tem sido descrita com maior frequência em crianças, ocorrendo em 28 a 35% dos pacientes pediátricos com diagnóstico inicial de colangite esclerosante primária, enquanto que em apenas 7 a 8% dos adultos (FELDSTEIN et al., 2003; WILSCHANSKI et al., 1995; CZAJA, 1998; VANBUREN et al., 2000; KAYA, ANGULO e LINDOR, 2000). Em pacientes adultos, a resposta à imunossupressão nas síndromes de imbricamento com a HAI, e especificamente a HAI com CEP ou com colangite auto-imune não é satisfatória (CZAJA, 1998; PERDIGOTO, CARPENTER e CZAJA, 1992), embora alguns relatos de casos descrevam melhora bioquímica e histológica em alguns pacientes (MCNAIR et al., 1998; GOHLKE et al., 1996). Em pacientes pediátricos com diagnóstico inicial de

colangite esclerosante, o diagnóstico de imbricamento com HAI também resulta em sobrevida e/ou a resposta à imunossupressão pior que para a HAI isolada (FELDSTEIN et al., 2003; WILSCHANSKI et al., 1995). Já no estudo britânico, dos pacientes com diagnóstico inicial de hepatite auto-imune, a metade apresentava achados compatíveis com colangite esclerosante à colangiografia endoscópica retrógrada (GREGORIO et al., 2001). Na população em estudo, apenas um adulto e três crianças obtiveram achados compatíveis com CEP ao colangiograma, realizado através de CPRE, entretanto, na maioria dos pacientes, este estudo não foi realizado. Não parece necessária a realização de um estudo invasivo em pacientes com HAI, a menos que a resposta ao tratamento seja insatisfatória (recomendação do Grupo Internacional de HAI) ou que haja desenvolvimento de doença inflamatória intestinal (CZAJA, 1998; PERDIGOTO, CARPENTER e CZAJA, 1992). Além do mais, os pacientes britânicos com HAI e achados sugestivos de CEP ao colangiograma ("colangite esclerosante auto-imune") não apresentaram comportamento distinto em relação à resposta terapêutica quando comparados aos pacientes com HAI isolada, embora a necessidade de transplante hepático tenha sido maior (GREGORIO et al., 2001). Será necessário um seguimento mais longo destes pacientes para um consenso futuro em relação à necessidade de se obter um colangiograma rotineiramente nos pacientes com HAI. A colangioressonância poderia ser realizada sem aumento do risco para o paciente, mas ainda não seria capaz de detectar pequenas estenoses biliares, já que este exame é menos sensível para detectar anomalias no nível dos ductos de terceira e quarta ordem (ANGULO et al., 2000; GREGORIO et al., 2001). A presença isolada de alterações ductais à biópsia não deve alterar o diagnóstico ou tratamento da HAI, já que os pacientes com colangite respondem ao tratamento com corticosteróides tanto

quanto os pacientes com HAI clássica. É possível que a lesão ductal não seja parte de uma evolução para uma síndrome colestática, mas consequência de uma inflamação hepática exuberante, com manifestações colaterais nos ductos (CZAJA et al., 2000).

As estratégias terapêuticas foram semelhantes entre adultos e crianças, mas os pacientes pediátricos foram tratados por um período mais prolongado (36 meses, comparado a 13 meses). Este maior tempo de tratamento utilizado para as crianças pode ter sido devido a publicações iniciais sobre a HAI em crianças, que sugeriam que a doença na população pediátrica era mais grave e que as crianças deveriam ser tratadas por um período de cinco a dez anos ou mais, devido ao alto índice de recaída (MAGGIORE et al., 1993; ROBERTS, 1995). O tempo de tratamento mais longo nestas crianças também pode ser explicado por uma rotina existente na prática pediátrica, incluindo a da instituição onde se realizou o presente estudo, de manter os pacientes em dose de manutenção por pelo menos um ano antes de parar o tratamento por completo, comparado a um máximo de 6 meses na população adulta (GREGORIO et al., 1997; CZAJA e FREESE, 2002). A resposta ao tratamento (remissão) foi semelhante em ambos os grupos. Remissão foi obtida em 80% dos adultos e 83% das crianças. Resultados variando de 80 a 90% foram descritos para pacientes pediátricos da Austrália, América do Norte e Europa, (SAADAH, SMITH e HARDIKAR, 2001; ROBERTS, 1995; GREGORIO et al., 1997; MAGGIORE et al., 1993) e de 68 a 78% em pacientes latino-americanos (FERREIRA et al., 2002; PANDO et al., 1999). Resultados semelhantes também foram relatados na população adulta (65 a 90%) (SUMMERSKILL et al. 1975; CZAJA, AMMON e SUMMERSKILL, 1980; PANDO et al., 1999; CZAJA, 1999; SOLOWAY et al., 1972; CZAJA, MENON e CARPENTER, 2002). A falha terapêutica

também foi semelhante nos dois grupos (17% nas crianças e 11% nos adultos, $p = 0,51$). As descrições na literatura de falha no tratamento variam de 5 a 15% (GREGORIO et al., 1997; MAGGIORE et al., 1993) para pacientes pediátricos, e 9 a 11% para pacientes adultos (SCHALM, AMMON e SUMMERSKILL, 1976; CZAJA, 1996; PANDO et al., 1999). A diminuição gradativa do imunossupressor após uma resposta positiva foi iniciada em todos os pacientes adultos e pediátricos, porém, em apenas 33% (8 de 24) dos pacientes pediátricos parou-se completamente a medicação. A descontinuação dos imunossupressores tem sido relatada em 20 a 40% dos pacientes pediátricos na Europa, após uma média de 3 anos de tratamento (GREGORIO et al., 1997). Recaída ocorreu em 46 (80%) dos adultos e 17 (71%) das crianças ($p = 0.65$). A literatura descreve recaída de 60 a 80% após retirada da medicação em crianças (GREGORIO et al., 1997; MAGGIORE et al., 1993; CZAJA e FREESE, 2002) e 70 a 87% em adultos (CZAJA, AMMON e SUMMERSKILL, 1980; HEGARTY et al., 1983; CZAJA e FREESE, 2002). Remissão sustentada após parada da medicação ocorreu em 11 (19%) adultos e 2 (8%) crianças. Estes 2 pacientes pediátricos haviam recidivado quando a medicação havia sido parada previamente, e 7 de 24 (29%) dos pacientes pediátricos estavam em esquema de manutenção com baixas doses de medicação sem relato de piora clínica ou bioquímica por em média 2 anos (0,5 - 4 anos). Se alguns destes 7 pacientes tivessem tido a oportunidade de ter a medicação interrompida, a porcentagem de remissão sustentada nas crianças poderia ser maior. Num relato europeu, a remissão sustentada em pacientes pediátricos foi de 13% na HAI tipo 1 e 0% na HAI tipo 2 (GREGORIO et al., 1997). Numa população pediátrica australiana, a remissão sustentada foi descrita em 20% dos casos (SAADAH, SMITH e HARDIKAR, 2001). A remissão sustentada descrita em pacientes adultos varia de 15 a 21% (HEGARTY

et al., 1983 ; CZAJA et al., 1984; CZAJA, MENON e CARPENTER, 2002). Com estes dados, exceto pela duração da terapia, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados, ou entre eles e o que é descrito na literatura em relação ao tratamento. A tentativa de se obter remissão prolongada é direcionada principalmente pela intenção de se evitar o uso prolongado de medicação e os riscos de efeitos colaterais (CZAJA, BEAVER e SHIELS, 1987). Em pacientes adultos, a probabilidade de remissão sustentada não aumenta com regimes de manutenção prolongada. A oportunidade de se tentar parar o uso de imunossupressores deve ser um objetivo em todos os pacientes que respondem satisfatoriamente ao tratamento. Mesmo após uma recaída, a remissão sustentada ainda é possível após uma nova resposta positiva ao tratamento; portanto, deve-se objetivar a retirada da medicação mesmo nestes pacientes, que de outro modo estariam condenados a estratégias de manutenção prolongada (CZAJA, MENON e CARPENTER, 2002).

O número de pacientes com prognóstico desfavorável (morte de causa hepática, transplante hepático ou listagem para transplante hepático) foi maior na população pediátrica: 5 de 33 (15%) comparado a 5 de 73 (7%) na população adulta. Um prognóstico desfavorável foi descrito em 19 a 21% dos pacientes pediátricos europeus (GREGORIO et al., 1997; MAGGIORE et al., 1993), 18% dos brasileiros (FERREIRA et al., 2002), 13% dos argentinos (PANDO et al., 1999) e 10% dos australianos (SAADAH, SMITH e HARDIKAR, 2001). A sobrevivência livre de ser listado para, ou de receber um transplante hepático, ou de falecer em decorrência de doença hepática foi significativamente melhor para os adultos (98% em 5 anos) do que para as crianças (83% em 5 anos). Os relatos da literatura descrevem uma expectativa de vida semelhante à da população normal para os

pacientes adultos com HAI que recebem tratamento (ROBERTS, THERNAU e CZAJA, 1996). Por que a sobrevida é pior nos pacientes pediátricos se a resposta ao tratamento e as alterações clínicas e bioquímicas no diagnóstico são semelhantes? Neste estudo não havia um número significativo de biópsias de seguimento nos pacientes pediátricos porque a maioria estava em esquema de manutenção com prednisona, e mesmo que a medicação tivesse sido interrompida, não era rotina do serviço a obtenção de biópsia hepática. Uma possibilidade é de que, embora tenha ocorrido uma melhora clínica e laboratorial nos dois grupos, a progressão silenciosa ao longo dos anos da doença hepática, já descrita para a HAI, seja pior nos pacientes pediátricos (DAVIS, CZAJA e LUDWIG, 1984; CZAJA, MENON e CARPENTER, 2002). A realização de um estudo no futuro, com biópsias evolutivas focalizando especificamente esta questão, será importante. Como já descrito, os achados de mesma frequência de cirrose — embora os pacientes pediátricos tenham sido diagnosticados e biopsiados mais cedo — em associação com maior atividade acinar nos pacientes pediátricos, também sugerem que a HAI é mais grave em crianças. Um grande número de pacientes pediátricos foram mantidos em dose baixa de manutenção com prednisona. Embora alguns desses pacientes poderiam entrar em remissão sustentada se tivessem a chance de ter a medicação interrompida, também poderia ocorrer que a maioria houvesse recidivado. É interessante notar que nos estudos genéticos de HAI, pacientes com DRB1*0301 são usualmente mais jovens, têm uma frequência de recidiva após retirada da medicação maior e uma maior necessidade de transplante hepático (CZAJA et al., 1997). Infelizmente, a tipagem HLA só foi realizada nos pacientes pediátricos avaliados para transplante hepático, e destes, apenas 1 de 4 era DR3 positivo, enquanto dos pacientes adultos com sobrevida ruim, 2 de 5 eram DR3

positivos. Associações genéticas distintas podem ser responsáveis pelas diferenças observadas entre os dois grupos.

6 CONCLUSÕES

1. A hepatite auto-imune de início na faixa etária pediátrica e a hepatite auto-imune que se inicia na idade adulta são entidades semelhantes, em relação às características clínicas e bioquímicas. Em relação às características histopatológicas, inflamação portal grave foi significativamente mais frequente nos adultos e atividade acinar foi significativamente mais intensa nos pacientes pediátricos. O infiltrado inflamatório portal foi predominantemente linfoplasmocitário nos adultos e linfocitário nas crianças.
2. Exceto pela duração da terapia, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em relação ao tratamento e à resposta terapêutica. No grupo pediátrico, deve-se objetivar a retirada da medicação de todos os pacientes que respondem satisfatoriamente ao tratamento.
3. Enquanto a sobrevida a longo prazo é boa para a hepatite auto-imune que se inicia na idade adulta, ela é menos favorável para a hepatite autoimune que se inicia na faixa etária pediátrica.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, F.; BERG, P. A.; BIANCHI, L.; BIANCHI, F. B.; BURROUGHS, A. K.; CANCADO, E. L.; CHAPMAN, R. H.; COOKSLEY, W. G. E.; CZAJA, J. A.; DESMET, V. J.; DONALDSON, P. T.; EDDLESTON, A. L. W. F.; FAINBOIN, L.; HEATHCOATE, J.; HOOFNAGLE, J. H.; KAKUMU, S.; KRAWITT, E. L.; MACKAY, I. R.; MACSWEEN, R. N. M.; MADREY, W. C.; MANS, M. P.; MCFARLANE, I. G.; MEYER, K. H.; MIELI-VERGANI, G.; NAKANUMA, Y.; NISHIOKA, M.; PENNER, E.; PORTA, G.; PORTMANN, B. C.; REED, W. D.; RODES, J.; SCHALM, S. W.; SCHEUER, P. J.; SCRUMPF, E.; SEKI, T.; TODA, T.; TSUJI, T.; TYGSTRUP, N.; VERGANI, D.; ZENIYA, M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 31, n. 5, p. 929-938, 1999.

ALVAREZ, F.; CIOCCA, M.; CANERO-VELASCO, C.; RAMONET, M.; JARA, P.; CAMANERA, C.; ALVAREZ, E. Short-term cyclosporin induces remission of autoimmune hepatitis in children. **Journal of Hepatology**, v. 31, n. 2, p. 221-227, 1999.

ANGULO, P.; PEARCE, D. H.; JOHNSON, C. D.; HENRY, J. J.; LARUSSO, N. F.; PETERSEN, B. T.; LINDOR, K. D. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. **Journal of Hepatology**, 2000; v. 33, n. 4, p. 520-527, 2000.

BAGGENTOSS, A. H.; SOLOWAY, R. D. SUMMERSKILL, W. H.; ELVEBACK, L. R.; SCHOENFIELD, L. J. Chronic active liver disease. The range of histologic lesions,

their response to treatment, and evolution. **Human Pathology**, v. 3, n. 2, p. 183-198, 1972.

BITTENCOURT, P. L.; GOLDBERG, A.C.; CANCADO, E. L. R.; PORTA, G.; CARRILHO, F. J.; FARIAS, A. Q.; PALACIOS, S. A.; CHIARELLA, J. L.; ABRANTES-LEMOES, C. P.; BAGGIO, V. L.; LAUDANNA, A. A.; KALIL, J. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. **American Journal of Gastroenterology**, v. 94, n. 7, p. 1906-1913, 1999.

BOBERG, K. M.; AADLAND, E.; JANSSEN, J.; RAKNERUD, N.; STIRIS, N.; BELL, H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 33, n. 2, p. 99-103, 1998.

COOK, G.; MULLIGAN, L.; SHERLOCK, S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. **Quarterly Journal of Medicine**, v. 40, n. 158, p. 159-185, 1971.

CZAJA, A. J. Natural history, clinical features and treatment of autoimmune hepatitis. **Seminars in Liver Disease**, v. 4, n. 1, p.1-12, 1984.

CZAJA, A. J. Autoimmune hepatitis: evolving concepts and treatment strategies. **Digestive Disease and Science**, v. 40, n. 2, p. 435-456, 1995.

CZAJA, A. J. Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. **Medical Clinics of North America**, v. 80, n. 5, p. 973-994, 1996.

CZAJA, A. J. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. **Hepatology**, v. 28, n. 2, p. 360-365, 1998.

CZAJA, A. J. Autoimmune Hepatitis. In: FRIEDMAN, L. S.; KEEFFE, E. B. **Handbook of Liver Disease**. Edinburg: Churchill Livingstone, 1998. p. 63-83.

CZAJA, A. J. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 30, n. 3, p. 394-401, 1999.

CZAJA, A. J. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. **Drugs**, v. 57, n. 1, p. 49-68, 1999.

CZAJA, A. J.; DONALDSON, P. T. Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. **Immunology Reviews**, v. 174, p. 250-259, 2000.

CZAJA, A. J.; CARPENTER, H. A. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. **Hepatology**, v. 34, n. 4, p. 659-665, 2001.

CZAJA, A. J.; FREESE, D. K. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. **Hepatology**, v. 36, n. 2, p. 479-497, 2002.

CZAJA, A. J.; WOLF, A. M.; SUMMERSKILL, W. H. J. Development and early prognosis of esophageal varices in severe chronic active liver disease treated with prednisone. **Gastroenterology**, v. 77, n. 4, p. 629-633, 1979.

CZAJA, A. J.; AMMON, H. V.; SUMMERSKILL, W. H. J. Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease after corticosteroid-induced remission. **Gastroenterology**, v. 78, n. 3, p. 518-522, 1980.

CZAJA, A. J.; WOLF, A. M.; BAGGENTOSS, A. H. Clinical assessment of cirrhosis in severe chronic active liver disease. Specificity and sensitivity of physical and laboratory findings. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 55, n. 6, p. 360-364, 1980.

CZAJA, A. J.; WOLF, A. M.; BAGGENTOSS, A. H. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. **Gastroenterology**, v. 80, n. 4, p. 687-692, 1981.

CZAJA, A. J.; DAVIS, G. L.; LUDWIG, J. Autoimmune features as determinants of prognosis in steroid-treated chronic active hepatitis of uncertain etiology. **Gastroenterology**, v. 85, n. 3, p. 713-717, 1983.

CZAJA, A. J.; BEAVER, S. J.; SHIELS, M. T. Sustained remission following corticosteroid therapy of severe HbsAg-negative chronic active hepatitis. **Gastroenterology**, v. 92, n. 1, p. 215-219, 1987.

CZAJA, A. J.; MANNS, M. P.; HOMBURGER, H. A. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. **Gastroenterology**, v. 103, n. 4, p. 1290-1295, 1992.

CZAJA, A. J.; CARPENTER, H. A.; MANNS, M. P. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. **Gastroenterology**, v. 105, n. 5, p. 1522-1528, 1993.

CZAJA, A. J.; MENON, K. V. N.; CARPENTER, H. A. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. **Hepatology**, v. 35, n. 4, p. 890-895, 2002.

CZAJA, A. J.; DAVIS, G. L.; LUDWIG, J.; TASWELL, H. F. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HbsAg-negative chronic active hepatitis. **Hepatology**, v. 4, n. 3, p. 622-627, 1984.

CZAJA, A. J.; NISHIOKA, M.; MORSHED, S. A.; HACHIYA, T. Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. **Gastroenterology**, v. 107, n. 1, p. 200-207, 1994.

CZAJA, A. J., CASSANI, F.; CATALETA, M.; VALENTINI, P.; BIANCHI, F. B. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. **Hepatology**, v. 24, n. 5, p. 1068-1072, 1996.

CZAJA, A. J., CASSANI, F.; CATALETA, M.; VALENTINI, P.; BIANCHI, F. B. Antinuclear antibodies and patterns of nuclear immunofluorescence in type 1 autoimmune hepatitis. **Digestive Disease and Science**, v. 42, n. 8, p. 1688-1696, 1997.

CZAJA, A. J.; STRETTEL, M. D. J.; THOMSON, L. J.; SANTRACH, P. J.; MOORE, S. B.; DONALDSON, P. T.; WILLIAMS, R. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. **Hepatology**, v. 25, n. 2, p. 317-323, 1997.

CZAJA, A. J.; CARPENTER, H. A.; SANTRACH, P. J.; MOORE, S. B. Host and disease specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 29, n. 2, p. 198-206, 1998.

CZAJA, A. J.; CARPENTER, H. A.; SANTRACH, P. J.; MOORE, S. B. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. **Hepatology**, v. 31, n. 6, p. 1231-1238, 2000.

CZAJA, A. J.; MANNS, M. P.; MACFARLANE, I. F.; HOOFNAGLE, J. H. Autoimmune Hepatitis: The investigational and clinical challenges. **Hepatology**, v. 31, n. 5, p. 1194-1199, 2000.

CZAJA, A. J.; SOUTO, E. O.; BITTENCOURT, P. L.; CANCADO, E. L. R.; PORTA, G.; GOLDBERG, A. C.; DONALDSON, P. T. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. **Journal of Hepatology**, v. 37, n. 3, p. 302-308, 2002.

DAVIS, G. L.; CZAJA, A. J.; BAGGENTOSS, A. H.; TASWELL, H. F. Prognostic and therapeutic implications of extreme serum aminotransferase elevation in chronic active hepatitis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 57, n. 5, p. 303-309, 1982.

DAVIS, G. L.; CZAJA, A. J.; LUDWIG, T. Development and prognosis of histologic cirrhosis in corticosteroid-treated HbsAg-negative chronic active hepatitis. **Gastroenterology**, v. 87, n. 6, p. 1222-1227, 1984.

DEGROOTE, J.; FEVERY, J.; LEPOUTRE, L. Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. **Gut**, v. 19, n. 4, p. 510-513, 1978.

DESMET, V. J.; GERBER, M.; HOOFNAGLE, J. H.; MANNS, M.; SCHEUER, P. J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. **Hepatology**, v. 19, n. 6, p. 1513-1520, 1994.

EDDLESTON, A. L. W. F.; WILLIAMS, R. The role of immunological mechanisms in chronic hepatitis. **Annals of Clinical Research**, v. 8, n. 3, p. 162-173, 1976.

FELDSTEIN, A. E.; PERRAULT, J.; EL-YOUSSEF, M.; LINDOR, K. D.; FREESE, D. K. ANGULO, P. Primary sclerosing cholangitis in children: long-term follow-up study. **Hepatology**, v. 38, n. 1, p. 210-217, 2003.

FERRARI, R.; PAPPAS, G.; AGOSTINELLI, D.; MURATORI, P.; MURATORI, L.; LENZI, M.; VERUCCHI, G.; CASSANI, F.; CHIODO, F.; BIANCHI, F. B. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the "acute type". **Quarterly Journal of Medicine**, v. 97, n. 7, p. 407-412, 2004.

FERREIRA, A. R.; ROQUETE, M. L. V.; PENNA, F. J.; TOPPA, N. H. Autoimmune hepatitis in children and adolescents: clinical study, diagnostic and therapeutic response. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 4, p. 309-314, 2002.

GALBRAITH, R. M.; SMITH, M.; MACKENZIE, R. M. High prevalence of seroimmunologic abnormalities in relatives of patients with active chronic hepatitis or primary biliary cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 290, n. 2, p. 63-69, 1974.

GOHLKE, F.; LOHSE, A. W.; DIENES, H. P.; LOHR, H.; MARKER-HERMANN, E.; GERKEN, G.; MEYER, K. E. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. **Journal of Hepatology**, v. 24, n. 6, p. 699-705, 1996.

GREGORIO, G. V.; PORTMANN, B.; REID, F.; DONALDSON, P. T.; DOHERTY, D. G.; MCCARTNEY, M. M.; MOWAT, A. P.; VERGANI, D.; MIELI-VERGANI, G. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. **Hepatology**, v. 25, n. 3, p. 541-547, 1997.

GREGORIO, G. V.; PORTMANN, B.; KARANI, J.; HARRISON, P.; DONALDSON, P. T.; VERGANI, D.; MIELI-VERGANI, G. Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. **Hepatology**, v. 33, n. 3, p. 544-552, 2001.

HEGARTY, J. E.; NOURI-ARIA, K. T.; PORTMANN, B.; EDDLESTON, A. L. W. F.; WILLIAMS, R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. **Hepatology**, v. 3, n. 3, p. 685-689, 1983.

HENEGHAN, M. A.; MCFARLANE, I. G. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. **Hepatology**, v. 35, n. 1, p. 7-13, 2002.

HOMBERG, J. C.; ABUAF, N.; BERNARD, O. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of autoimmune hepatitis. **Hepatology**, v. 7, n. 5, p. 1333-1339, 1987.

HOPF, U.; MEYER, Z. B.; ARNOLD, W. Detection of a liver membrane autoantibody in HbsAg-negative chronic active hepatitis. **New England Journal of Medicine**, v. 294, n. 7, p. 578-582, 1976.

ISHAK, K.; BAPTISTA, A.; BIANCHI, L.; CALLEA, F.; GROOTE, J. D.; GUDAT, F.; DENK, H.; DESMET, V.; KORB, G.; MACSWEEN, R. N. M.; PHILIPS, M. J.; PORTMANN, B. G.; POULSE, H.; SHEUER, P. J.; SCHIMID, M.; THALER, H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 22, n. 6, p. 696-699, 1995.

JACOBSON, D. L.; GANGE S. J.; ROSE N. R.; GAHAM, N. M. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States.

Clinical Immunology and Immunopathology, v. 84, n. 3, p. 223-243, 1997.

JENSEN, D. M.; MCFARLANE, I. G.; PORTMANN, B.; EDDELSTON A. L. W. V.; WILLIAMS, R. Detection of antibodies directed against a liver specific lipoprotein in patients with acute and chronic active hepatitis. **New England Journal of Medicine**, v. 299, n. 1, p.1-7, 1978.

JOHNSON, P. J.; MCFARLANE, I. G. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. **Hepatology**, v. 18, n. 5, p. 998-2005, 1993.

JOHNSON P.J.; MCFARLANE, I. G.; WILLIAMS, R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 15, p. 958-963, 1995.

KANZLER, S.; WEIDMANN, C.; GERKEN, G. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 31, n. 4, p. 635-640, 1999.

KAYA, M.; ANGULO, P.; LINDOR, K. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. **Journal of Hepatology**, v. 33, n. 4, p. 537-542, 2000.

KESSLER, W. R.; CUMMINGS, O. W.; ECKERT, G.; CHALASANI, N.; LUMENG, L.; KWO, P Y. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 2, n. 7, p. 625-631, 2004.

KORETZ, R. L.; LEWIN K. J.; HIGGINS, J.; FAGEN, N. D.; GITNICK, G. L. Chronic active hepatitis. Who meets treatment criteria? **Digestive Disease and Science**, v. 25, n. 4, p. 695-699, 1980.

LEBOVICS, E.; SCHAFFNER, F.; KLION, E. M.; SIMON, C. Autoimmune chronic active hepatitis in postmenopausal women. **Digestive Disease and Science**, v. 30, n. 4, p. 824-828, 1985.

LEE, S. D.; HUANG, H. C.; HUANG, Y. C.; WU, Z. C.; HOU, T. Characteristics of autoimmune hepatitis in Taiwan: 11-year experience. **Taipei**, v. 65, n. 12, p. 563-569, 2002.

LENNARD, L.; VANLOON, J. A.; WEINSHILBOUN, R. M. Pharmacokinetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. **Clinical Pharmacology and Therapy**, v. 46, n. 2, p. 149-154, 1989.

LUDWIG, J.; MCFARLANE, I. G.; RAKELA, J. International Working Party Report: terminology of chronic hepatitis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 90, n. 1, p. 181-189, 1995.

MAGGIORE, G.; VEBER, F.; BERNARD, O.; HADCHOUL, M.; HOMBERG, J. C.; ALVAREZ, F.; HADCHOUL, P.; ALAGILLE, D. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 17, n. 4, p. 376-381, 1993.

MAGGIORE, G.; BERNARD, O.; HADCHOUEL, P. H.; ODIEVRE, M.; ALAGILLE, D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. **Journal of Pediatrics**, v. 104, n. 4, p.839-844, 1984.

MANNS, M.; GERKEN G.; KYRIATSOULIS, A.; STARITZ, M.; MEYER, K. H. Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. **Lancet**, v. 1, n. 4, p. 292-294, 1987.

MANNS, M.; GRIFFIN, K. J.; SULLIVAN, K. F. LKM1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. **Journal of Clinical Investigation**, v. 88, n. 4, p. 1068-1073, 1991.

MCFARLANE, I. G. The relationship between autoimmune markers and different clinical syndromes in autoimmune hepatitis. **Gut**, v. 42, n. 5, p.599-602, 1998.

MCFARLANE, I. G. Definition and classification of autoimmune hepatitis. **Seminars in Liver Disease**, v. 22, n. 4, p. 317-323, 2002.

MCFARLANE, B. M.; MCSORLEY, C. G.; VERGANI, D.; MCFARLANE, I. G.; WILLIAMS, R. Serum antibodies reacting to the hepatic asialoglycoprotein receptor in acute and chronic liver disorders. **Journal of Hepatology**, v. 3, n. 2, p. 196-205, 1986.

MCNAIR, A. N.; MOLONEY, M.; PORTMANN, B. C.; WILLIAMS, R.; MCFARLANE, I. G. Autoimmune hepatitis overlapping primary sclerosing cholangitis in five cases. **American Journal of Gastroenterology**, v. 93, n. 5, p. 777-784, 1998.

MEYER, Z. B.; HOPF, U. Studies of the pathogenesis of experimental chronic active hepatitis in rabbits. Induction of the disease and protective effect of allogeneic liver specific proteins. **British Journal of Experimental Pathology**, v. 55, n. 5, p. 498-508, 1974.

MEYER, Z. B.; KOSSLING, F. K.; MIESCHER, P. A. Experimental chronic active hepatitis in rabbits following immunization with human liver proteins. **Clinical of Experimental Immunology**, v. 11, n. 1, p. 99-108, 1972.

MICHELSKE, Z.; KADOWSKA, D.; STAIVE, P.; KOWALIC, M. Autoimmune hepatitis in a regional hospital of infectious disease in Gansk. **Medical Science Monitory**, v. 9, S. 3, p. 49-54, 2003.

MILKIEWICZ, P.; HUBSCHER, S. G.; SKIBA, G.; HATAWAY, M.; ELIAS, E. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. **Transplantation**, v. 68, n. 2, p. 253-256, 1999.

MISTILIS, S. P.; BLACKBURN, C. R. B. Active chronic hepatitis. **American Journal of Medicine**, v. 48, n. 4, p. 484-495, 1970.

MURRAY-LYON, M. N.; STERN, R. B.; WILLIAMS, R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. **Lancet**, v. 1, n. 7806, p. 735-737, 1973.

OETTINGER, R.; BRUNNBERG, A.; GERNER, P.; WINTERMEYER, P.; JENKE, A.; WIRTH, S. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. **Journal of Autoimmunity**, v. 24, n. 1, p. 79-84, 2005.

OMAGARI, K.; KINOSHITA, H.; KATO, Y.; NAKATA, K.; KANEMATSU, T.; KUSUMOTO, Y.; MORI, I.; FURUKAWA, R.; TANOKA, H.; TAJIMA, H.; KOGA, M.; YANO, M.; KOHNO, S. Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki prefecture, Japan. **Journal of Gastroenterology**, v. 34, n. 2, p. 221-226, 1999.

PANDO, M.; LARRIBA, J.; FERNANDEZ, J. C.; FAINBOIN, H.; CIOCCA, M.; RAMONET, M.; BADIA, I.; DARUICH, J.; FINDOR, J.; TANNO, H. CANERO-VELASCO, C.; FAINBOIN, L. Pediatric and adult forms of type 1 autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. **Hepatology**, v. 30, n. 6, p. 1374-1380, 1999.

PARKER, D. R.; KINGHORN, J. H. Type 1 autoimmune hepatitis is primary a disease of later life. **Quarterly Medical Journal**, v. 90, n. 4, p. 289-296, 1997.

PERDIGOTO, R.; CARPENTER, H. A.; CZAJA, A. J. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 14, n. 3, p. 325-31, 1992.

RIZZETO, M.; SWANA, G.; DONIACH, D. Microsomal antibodies in active chronic hepatitis and other disorders. **Clinics in Experimental Immunology**, v. 15, n. 3, p. 331-344, 1973.

ROBERTS, E. A. Autoimmune hepatitis. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 62, n. 5, p. 523-531, 1995.

ROBERTS, S. K.; THERNEAU, T.; CZAJA, A. J. Prognosis of histologic cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. **Gastroenterology**, v. 110, n. 3, p. 848-857, 1996.

SAADAH, O. I.; SMITH, A. L.; HARDIKAR, W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, p. 1297-1302, 2001.

SANCHEZ-URDAZPAL, L.; CZAJA, A. F.; VANHOEK, B.; KROM, R. A. F.; WIESNER, R. H. Prognostic features and role of liver transplantation in severe

corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. **Hepatology**, v. 15, n. 1, p. 215-221, 1992.

SCHALM, S. W.; AMMON, H. V.; SUMMERSKILL, W. H. J. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. **Annals of Clinical Research**, v. 8, n. 3, p. 221-226, 1976.

SCHALM, S. W.; KORMAN, M. G.; SUMMERSKILL, W. H. J.; CZAJA, A. J.; BAGGENTOSS, A. H. Prognostic significance of initial morphologic patterns. **American Journal of Digestive Disease**, v. 22, n. 11, p. 973-980, 1977.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Inquérito Nacional sobre Hepatite Auto-imune** (1997-1999). Disponível em <http://www.sbhepatologia.org.br/nacional/inquer.htm>. Consultado em 30/05/2005.

SOLOWAY, R. D.; SUMMERSKILL, W. H. J.; BAGGENTOSS, A. H.; GEALL, M. G.; GITNICK, G. L.; ELVEBACK, L. R.; SCHOENFIELD, L. J. Clinical, biochemical and histologic remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. **Gastroenterology**, v. 63, n. 5, p. 820-833, 1972.

STELLON, A. J.; DAVIES, A.; COMPSTON, J.; WILLIAMS, R. Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance corticosteroid therapy. **Gastroenterology**, v. 89, n. 5, p. 1078-1083, 1985.

STEVEN, M. M.; BUCKLEY, J. D.; MACKAY, I. R. Pregnancy in chronic active hepatitis. **Quarterly Journal of Medicine**, v. 48; n. 192, p. 519-531, 1979.

SUMMERSKILL, W. H. J.; KORMAN, M. G., AMMON, H. V.; BAGGENTOSS, A. H. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. **Gut**, v. 16, n. 6, p. 876-883, 1975.

UNDERHILL, J.; MA, Y.; BOGDANOS, D. P.; CHEESEMAN, P.; MIELI-VERGANI, G.; VERGANI, D. Different immunogenetic background in autoimmune hepatitis type 1, type 2 and autoimmune sclerosing cholangitis. **Journal of Hepatology**, v. 36, n. 2, p.156, 2002.

VANBUUREN, H. R.; VANHOOGSTRATEN, H. J.; TERKIVATAN, T.; SCHALM, S. W.; VLEGGAR, F. P. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. **Journal of Hepatology**, v. 33, n. 4, p. 543-548, 2000.

VERGANI, D.; MIELI-VERGANI, G. Mechanisms of autoimmune hepatitis. **Pediatric Transplantation**, v. 8, n. 6, p. 589-593, 2004.

WANG, K. K.; CZAJA, A. J. Prognosis of corticosteroid-treated hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis in postmenopausal women: a retrospective analysis. **Gastroenterology**, v. 97, n. 5, p. 1288-1293, 1989.

WHITEHOUSE, J. M.; HOLBOROW, E. J. Smooth muscle antibody in malignant disease. **British Medical Journal**, v. 4, n. 786, p. 511-513, 1971.

WIESNER, R. H.; DEMETRIS, A. J.; BELLE, S. H.; SEABERG, S. E.; LAKE, J. R.; ZETTERMAN, R. K.; EVERHART, J. Acute allograft rejection: incidence, risk factors, and impact and outcome. **Hepatology**, v. 28, n. 3, p. 638-645, 1998.

WILLIAMS, R.; EDDLESTON, A. L. W. F. Chronic active hepatitis: immunopathogenesis and immunotherapy. **Israelian Journal of Medical Science**, v. 15, n. 3, p. 261-275, 1979.

WILSCHANSKI, M.; CHAIT, P.; WADE, J. A.; DAVIS, L.; COREY, M.; STLOUIS, P.; GRIFFITHS, A. M.; BLENDIS, L. M.; MOROZ, S. P.; SCULLY, L.; ROBERTS, E. A. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory and radiographic features, with survival analysis. **Hepatology**, v. 22, n. 5, p. 1415-1422, 1995.

YACHHA, S. K.; SRIVASTAVA, A.; CHETRI, K.; SARASWAT, V. A.; KRISHNANI, N. Autoimmune liver disease in children. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 6, p. 674-677, 2001.

APÊNDICES

Apêndice 1 - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

1.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL

1.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA NO ACOMPANHAMENTO

1.3 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

1.3.1 Representação esquemática da graduação do processo necroinflamatório

1.3.2 Representação esquemática do estadiamento da fibrose

Apêndice 2 - APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO INTERNACIONAL

2.1 Autoimmune hepatitis (AIH) in childhood – 14 years review.

Apresentado no I World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2000; Boston, EUA.

Autores: Adriane Celli, Scott Harmsen, Terry Ternault, Mounif El-Youssef, Deborah K Freese.

Autoimmune hepatitis (AIH) in childhood – 14 years review

Adriane Celli, Albert J Czaja, Herschel Carpenter, Scott Harmsen, Terry Ternault, Mounif El-Youssef, Deborah K Freese. Pediatric Gastroenterology, Mayo Clinic, Rochester, MN.

A British study has documented clinical and laboratory features in children presenting with AIH including a 3:1 female:male incidence, a fulminant presentation in 10% and a 40% incidence of type 2 (LKM1+) disease. In order to assess the clinical and biochemical characteristics of U.S. children with AIH as well as their outcome, we reviewed the records of all patients under 20 yrs of age diagnosed with AIH over a 14 year period (1985-99) at Mayo Clinic. AIH was diagnosed according the International AIH Group criteria. We report the preliminary results of our study. 47 children were diagnosed with AIH during this period. Mean age at diagnosis was 14.2 ± 4.8 yrs. Mean follow up was 3.4 (range .5-14 years). Gender distribution was almost equal -- 46% males, 54.% females. 92% (43 patients) had Type I disease and only 8% (4 patients) has Type II. 70 % were symptomatic at presentation, with fatigue (53%) and abdominal pain (29%) the major complaints. Other symptoms included weight loss (13%), nausea and vomiting (11%), epistaxis (6%), and pruritus (4%). Only one patient (Type 1) presented with fulminant hepatic failure. 30% were asymptomatic at presentation. 10 patients (21%) had no positive findings on initial exam. Jaundice was the most common finding (60%) followed by splenomegaly (34%), hepatomegaly (30%), fever (18%), ascites 11%), spider hemangiomas (8.5%), and bruising (4%). Mean bilirubin at presentation was 2.6 for Type 1 patients and 3.4 for Type 2 patients, mean albumin was 3.7, and mean INR 1.4 (1-2.7). Mean initial ALT was 14 x normal in Type 1 and 29 x normal in Type 2. Treatment consisted of prednisone \pm azathioprine. With treatment 82% of the patients entered remission. 29% of the patients had sustained remission and 71% relapsed. Of those relapsing though, all responded to reinstitution of therapy. At last follow-up most patients are under maintenance therapy and only two are off medication. At last follow-up, only two patients had INR > 1.3 and 3 had albumin < 3. Last ALT was > 1.5x normal in 6 patients and bilirubin was > 1.5 in 3. 3 patients (all Type 1) underwent liver transplantation and 2 are waiting.

There were no deaths. In conclusion, we found substantial differences between U.S. and British patients. In U.S., Type 2 AIH was less common (40 vs 8%), as was initial fulminant presentation (10 vs 2%). Gender distribution was more equal in our population. Although Type 2 presentation may be more severe, response to therapy was good for most patients, and we found no appreciable differences in outcome between patients with Type 1 and 2 AIH.

2.2 Comparison between childhood- and adult-onset autoimmune hepatitis

Submetido a 56th AALSD Meeting, 2005; São Francisco, EUA

Autores: Adriane Celli, Albert J. Czaja, Herschel Carpenter, Scott Harmsen, Terry Ternault, Mounif El-Youssef, Deborah K Freese.

Comparison between Childhood- and Adult-onset Autoimmune Hepatitis

Adriane Celli, Albert J. Czaja, Herschel Carpenter, Scott Harmsen, Terry Ternault, Mounif El-Youssef, Deborah K Freese.

Autoimmune Hepatitis (AIH) has a relatively benign course in adults, with a 10-years survival similar to general population. Reports in children suggest a more severe disease with more relapses and worse outcome. There are no studies in the US comparing AIH between adults and children.

AIMS: To compare possible clinical, biochemical, autoimmune and histological differences between childhood- and adult-onset AIH as well as differences in outcome. **METHODS:** data from 33 pediatric and 73 adult patients with AIH followed at Mayo Clinic were compared. AIH was diagnosed according the International AIH Group criteria. **RESULTS:** mean follow-up was 3.8 ± 3.7 for children and 4.6 ± 3 for adults. We found a more equal gender distribution in pediatric patients, as well as earlier diagnosis. Pediatric biopsies showed significant more acinar activity and less portal inflammation with a predominant lymphocytic type of inflammation. Children were treated for a longer period, with only 33% having a complete discontinuation of therapy. Survival free of being listed for transplantation or dying from liver disease was worse for children (83% in 5 years) compared to 98.5% in 5 years for adults. **CONCLUSION:** Overall, AIH with childhood- and adult-onset are similar entities with only subtle differences in clinical, biochemical and histological features. Even though the long-term outcome is fair for adults, it is less favorable for children. Our results provide novel information regarding distinctions in AIH with childhood- and adult-onset in US patients from a single referral center.

Apêndice 3 - ARTIGOS EM FASE DE SUBMISSÃO EM REVISTA INTERNACIONAL

3.1 Comparison between childhood- and adult-onset autoimmune hepatitis

A ser submetido ao Hepatology em 2005.

Comparison between childhood- and adult-onset autoimmune hepatitis

Adriane Celli, Albert J. Czaja, Herschel Carpenter, Scott Harmsen, Terry Ternault, Mounif El-Youssef, Deborah K Freese.

Abstract

Autoimmune Hepatitis (AIH) has a relatively benign course in adults, with a 10-years survival similar to general population. Reports in children suggest a more severe disease with more relapses and worse outcome. There are no studies in the US comparing AIH between adults and children.

AIMS: To compare possible clinical, biochemical, autoimmune and histological differences between childhood- and adult-onset AIH as well as differences in outcome. **METHODS:** data from 33 pediatric and 73 adult patients with AIH followed at Mayo Clinic were compared. AIH was diagnosed according the International AIH Group criteria. **RESULTS:** mean follow-up was 3.8 ± 3.7 for children and 4.6 ± 3 for adults. We found a more equal gender distribution in pediatric patients, as well as earlier diagnosis. Pediatric biopsies showed significant more acinar activity and less portal inflammation with a predominant lymphocytic type of inflammation. Children were treated for a longer period, with only 33% having a complete discontinuation of therapy. Survival free of being listed for transplantation or dying from liver disease was worse for children (83% in 5 years) compared to 98.5% in 5 years for adults. **CONCLUSION:** Overall, AIH with childhood- and adult-onset are similar entities with only subtle differences in clinical, biochemical and histological features. Even though the long-term outcome is fair for adults, it is less favorable for children. Our results provide novel information regarding distinctions in AIH with childhood- and adult-onset in US patients from a single referral center.

Introduction

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic hepatocellular inflammation of unknown cause that is characterized by the presence of interface (periportal or periseptal) hepatitis and intrahepatic lymphocyte infiltration on histological examination, and hypergammaglobulinemia and autoantibodies in serum. It reflects a complex interaction between triggering factors, autoantigens, genetic predispositions, and immunoregulatory mechanisms and a single cause for the disorder is unlikely ¹. Autoimmune hepatitis affects 100,000-200,000 individuals in the United States, and it accounts for 2.6% of liver transplants in the European Liver Transplant Registry and 5.9% in the National Institutes Of Health (NIDDK) Liver Transplantation Database ^{2,3,4,5}. AIH can be subdivided in 2 Types: Type 1 (antinuclear and/or anti smooth muscle auto-antibodies) or Type 2 (liver and kidney microsomes auto-antibodies). Reports of both adults and children with AIH suggest that type 1 disease has two peaks of incidence between ages 10 and 20 and 45 and 70, and has a relatively benign course, at least in adults ⁶. Response to immunosuppression is good. Type 2 AIH patients tend to be younger ⁷. While it has been reported that type 2 AIH is a more severe disease with progression to cirrhosis despite adequate treatment ^{7,8} a 20-year review of childhood AIH by a British group suggested that both types are equally serious conditions in children, with similar long-term disease severity and outcome ⁶.

Recent information suggests that there are significant differences in autoimmune hepatitis in children as compared to adults. A significant example is that Type 2 AIH is uncommon in the adult population ⁹. Another distinction is the reported incidence of primary sclerosing cholangitis complicating autoimmune hepatitis. Sclerosing cholangitis has been reported in up to 50% of children with autoimmune hepatitis in a British study ⁶. In adults with a primary diagnosis of AIH, the variant syndrome of PSC is a rare disease, with a reported incidence of 8% ^{10,11,12}. In adult patients with AIH and CUC though, up to 42% might have PSC features on cholangiogram ¹³. Because of this, the International Autoimmune Hepatitis Working Group has expressed a keen interest in comparing disease features in children and adults ¹⁴. No such studies are available up to date comparing patients from the same institution. In the present study we assessed the clinical, biochemical, autoimmune

and histological features of childhood AIH as well as its outcome in comparison to adult-onset disease.

Patients and Methods

Patients

We reviewed the medical records of patients younger than 20 years diagnosed with AIH at Mayo Clinic from 1985-1999 with at least 6 months of follow-up. AIH was diagnosed according to the International Autoimmune Hepatitis Group¹⁰. Exclusion criteria included infections with hepatitis A, B, C, Epstein Barr or cytomegalovirus. Wilson's disease, alpha-1-antitrypsin deficiency, hemochromatosis and other metabolic diseases were also excluded. The study had been approved by the Institutional Review Board of the Mayo Clinic. 47 children satisfied these criteria. Follow-up was available in 33 of 47 patients. Their mean follow-up was 3.8 years (range 0.3-13.7). We compared their findings with 73 adults that fulfilled the same criteria. Follow-up was available in all patients. Mean follow-up for this group was 4.6 years (range 0.3-13.7).

Method

Laboratory assessments. Smooth muscle antibodies, ANA and antibodies to liver/kidney microsome type 1 (anti-LKM1) were sought by indirect immunofluorescence on murine tissue sections as described previously^{9,15,16}. A serum titer of 1:40 or higher for adults and 1:20 or higher for children was considered positive for SMA and ANA, whereas a serum titer of 1:10 or higher was considered positive for anti-LKM-1.

Treatment. Patients were treated either with prednisone or prednisone in combination with azathioprine or 6-mercaptopurine. Each of the treatment schedules had been shown previously to have comparable efficacy¹⁷. Response to treatment was defined as per the International AIH group report¹⁰.

Positive response was defined as marked improvement of symptoms together with at least 50% improvement of all liver tests during the first month of treatment, with AST or ALT levels continuing to fall to less than twice the upper normal limit within 6 months during any reductions toward maintenance therapy. Relapse was defined as an increase in serum AST or ALT levels of greater than twice the upper normal limit with or without reappearance of symptoms, after a “positive response” as defined above. The absence of relapse after drug withdrawal indicated a sustained remission.

Histological assessments. Liver tissue specimens were reviewed retrospectively by a single experienced hepatopathologist, blinded to the patient’s clinical findings. The severity of the necro-inflammatory process was assessed using the modified histological activity index (HAI) grading system. Separate scores were obtained for staging (the measure of fibrosis and architectural changes secondary to the severity of the necro-inflammatory process). This were assessed using a modified staging system previously described ¹⁸. In addition, the presence of lymphocytic aggregates, concomitant bile duct changes and type of inflammatory infiltrate were also recorded.

Statistical analysis. The Student’s t-test, Chi-Square or Fischer’s exact test was used to compare variables as appropriate. The Kaplan-Meier curve was used to assess survival. A p value less than 0.05 was considered significant.

Results

Clinical Features. For the pediatric population mean age at diagnosis was 14.2 years (□ 4.9) and for adults 48.1 years (□14.3). Gender distribution was almost equal in our children: 57% were females, 43% males. Female gender was much more predominant on the adult population: 63 (86%) were females (p<0.01). In contrast to reports from Europe, few patients in our series had Type 2 AIH. For the pediatric population, 40 (85.2%) were Type 1; 4 (8.5%) Type 2 and 3 (6.3%) were negative for the autoantibodies tested. In adults, 72 (98.5%) were Type 1; 0 (0%) Type 2 and 1 (1.5%) was negative for the autoantibodies tested.

Duration of symptoms prior to diagnosis was significantly shorter for children: 7 months \square 18 (range 0-122; median 2.8) compared to 24 months \square 35 (range 1-156; median 8) for adults. Only 1 pediatric patient (Type 1) and none of the adults presented as fulminant hepatic failure. Comparative data between clinical presentation in adults and children are depicted in table 1.

Associated autoimmune diseases were present at diagnosis in 13 (27.6%) pediatric patients and 28 (38%) adults (p ns). Table 2 shows the frequency of other autoimmune diseases at diagnosis for children and adults. Thyroid disorders were more common in adults.

Eleven pediatric patients underwent ERCP. Three pediatric patients were found to have PSC features (one with intrahepatic strictures and 2 with both intra and extrahepatic strictures on cholangiogram). Eight additional pediatric patients underwent ERCP with normal findings. ERCP was performed in 2 adult patients with CUC. One had a normal ERCP and the other intra and extrahepatic biliary strictures.

Biochemical features. Biochemical abnormalities at presentation for adult and pediatric patients are shown in table 1. Eight (17%) of pediatric patients and 12 (16%) of adults presented with severe liver dysfunction (PT>15 and albumin < 3.0). Bilirubin and alkaline phosphatase were significant lower in children and albumin significant lower in adults.

Autoantibodies. At the time of presentation, 4 (8.5%) of children were LKM-1 positive, compared to none in the adult population. The percentage of patients positive for ANA and/or SMA and the autoantibodies titers are shown in table 1. No significant difference was found regarding ANA/SMA positivity or titers between children and adults.

Histological Features. Histological features on initial biopsy are summarized in table 3. Histological stage and grade were similar for pediatric and adult patients, but portal inflammation was significant more severe in adults (21 vs 6%) and acinar activity, assessed by focal lytic necrosis, apoptosis and inflammation was more severe in pediatric patients (42 vs 18.5%). A lymphocytic type of

inflammation was more common in pediatric patients (54 vs 28.5%), and a lymphoplasmacytic in adults (60 vs 39%).

Median time from onset of symptoms to liver biopsy was significant shorter for pediatric patients: 3.7 mo (range 0-122) vs 11.6 mo (range 25-331) for adults. Patients with moderate to severe acinar inflammation (interface hepatitis 3 or 4 or spotty necrosis 3 or 4) and less portal inflammation had more advanced stages on liver biopsy (43% with cirrhosis) compared to patients that did not meet these criteria (24% with cirrhosis) ($p = 0.02$). For those that meet the criteria established, 72% of pediatric patients had cirrhosis, compared to 100% of adults ($p=0.67$).

Treatment. 71/73 adults and 29/33 pediatric patients with available follow-up were treated. Treatment strategies and response to treatment is summarized in *table 3*. The mean duration of treatment was shorter for adults (19.3 months ± 21.8) compared to children (50.4 months ± 34.8).

Discontinuation of treatment (initial tapering of prednisone once positive response was achieved) was attempted in all adults and children with a positive response. 46/57 (80%) of adults and 17/24 (70.8%) of children relapsed (p ns). All responded to reinstitution of therapy. Sustained remission on no therapy was obtained in 11/57 (19%) of the adults and 2/24 (8%) of pediatric patients. These 2 pediatric patients had relapsed previously when a trial off medication was attempted. Of note is that 7/24 (29%) of pediatric patients were on low dose maintenance without a history of relapse for an average of 1.7 years (range 0.5-4 years).

Outcome. 3/75 adults underwent liver transplantation and none are on the waiting list, compared to 3/33 children being transplanted and 2 being on the waiting list. Hepatic death occurred in 2/75 adults. One was in the process of being evaluated for transplantation and the other died from bleeding esophageal varices. No death related to liver disease occurred in the pediatric population. Two additional adult patients died during follow-up, but the cause of death was unrelated to the underlying liver disease. The probability of survival free of receiving a liver transplantation, being listed for transplantation or dying from hepatic complications in 5 years was 83% for children and 98.5% for adults ($p<0.01$) (figure1).

Discussion

The present investigation considered possible clinical, biochemical, autoimmune, and histological differences between childhood-onset and adult-onset autoimmune hepatitis, as well as differences in outcome. Our results provide novel information regarding these matters in US patients from a single referral center. A group from Argentina has published a comparison between adults and children with AIH.¹⁹ Most of the data was related to HLA typing. Some biochemical features and differences in remission were reported. More recently, a comparison between US and Brazilian patients with type 1 AIH was published.²⁰ Again, most of the data encompasses HLA typing and some clinical distinctions. Even though the study was not designed to compare adult- versus childhood-onset AIH, most of US patients were adults (mean age 48 yo), compared mainly to pediatric patients among the group from Brazil (mean age 17yo; 68% younger than 18 yo). Again, reports from this study focus mainly on clinical data and genetic distinctions. There was no data regarding response to therapy and long-term outcome. Most important, both studies were done with a pool of patients from different institutions.

To summarize the main findings of our comparison, a statistical significant difference between childhood-onset and adult-onset autoimmune hepatitis was found regarding a more equal gender distribution in the pediatric population. 57% were females in the pediatric population compared to 85% female predominance for adults. We could speculate that this difference might have been related to exposure to sex hormones, but a female preponderance has also been described in three other reports from childhood onset AIH (75 to 87% female).^{6,7,20,21,22} Other studies of childhood-onset AIH reported a less predominant female distribution varying from 66-68%^{23,24}, but still not as striking as our difference. Our patients were not younger at diagnosis compared to the publications above, so age- and gender-related differences linked to the hormonal milieu could not explain our data. The female predominance (70-89%) described in the literature for adult-onset AIH agrees with our findings for the adult population.^{20,25,26} Type 2 autoimmune hepatitis was not found in our adult population, but occurred in 8.5% of children. Type 2 autoimmune hepatitis has been reported in only 4 % of adults in the US⁹, but in up to 38% of UK and 43% of French patients.^{6,27} It has also been reported in 10 to 28% of German patients. It was described in around 12% of patients from Brazil and

from a multicenter study from Canada and Argentina.^{28,29} The different incidences may be related to a diverse genetic or environment influence or to variations in the sensitivity of the test used to detect the anti-LKM 1 antibody.

Pediatric patients were diagnosed earlier. The duration of symptoms before diagnosis for pediatric patients was 7 months compared to 28 months for adults. This difference could be due to distinct forms of clinical presentations between adults and children, but unfortunately we did not assess this data. A previous report described the type of presentation for childhood-onset AIH being as acute viral hepatitis like in 70% of cases, compared to only 54% of adults.¹⁹ In other isolated adult and pediatric reports though, initial presentation resembling acute viral hepatitis is described in 30-75% of cases with apparent no distinction between different age groups.^{6,7,16,21,24,28,30,31,32,33} Fulminant hepatic failure presentation occurred in 1 (2%) of children and none of the adults. This is not different from the reported fulminant hepatic failure (FHF) presentation in Type 1 AIH in children from previous studies.^{6,21,24} FHF has been reported in up to 25% of patients with Type 2 AIH though.⁶ None of our patients with Type 2 presented as FHF. There was no case of adult-onset AIH presenting as FHF in two large reviews from Argentina and UK.^{19,26} This agrees with our adult data. Onset of AIH with FHF has rarely been reported in adults.³⁴ Presentation as FHF is known to be more common in type 2 AIH than in type 1 AIH in children.³⁵ Our data points out that presentation of AIH as FHF is more common in children than in adults with type 1 AIH.

The frequency of severe liver dysfunction was similar in adults and children (around 17%), but it has been reported in up to 53% of UK pediatric patients.⁶ Adults presented with lower albumin, higher bilirubin and AP (age-and sex-adjusted) compared to children. This could be presumably related to a longer duration of disease before diagnosis. The two available publications that compares biochemical features of AIH between adults and children described higher GGT levels in pediatric patients not in agreement with our findings.^{19,20} The brazilian pediatric population also had a higher albumin level as in our pediatric population, but a higher AST level not found in our study.²⁰ The argentinian comparison described no difference in albumin, bilirubin or AST.¹⁹ The frequency of ANA and SMA autoantibodies was similar in adults and children from our institution, whereas

in both South American studies, the frequency of SMA positivity was higher and SMA lower for the pediatric population.^{19,20}

Regarding liver biopsy findings (table 3), portal inflammation was significant more severe in adults and acinar activity, assessed by focal lytic necrosis, apoptosis and inflammation was more severe in pediatric patients (42 vs 18.5%). A lymphocytic type of inflammation was more common in pediatric patients, and a lymphoplasmacytic in adults. Since the pediatric population was diagnosed earlier and time from onset of symptoms to liver biopsy was also shorter for children, we could speculate that the disease process in autoimmune hepatitis starts at the acinus and progress later to the portal tracts. This hypothesis though was not confirmed by our next question that showed in fact an increased frequency of cirrhosis on patients with more acinar activity and less portal inflammation. We could infer then that patients with severe acinar inflammation have a more aggressive type of AIH, with more frequent progression to cirrhosis. Studies of histological prognostic factors in type 1 AIH associates interface hepatitis with normal 5-year survival and 17% frequency of cirrhosis, but bridging necrosis or multilobular necrosis with 5-year mortality of 45% and 82% frequency of cirrhosis in 5 years.³⁶ No differences were found regarding staging or grading between children and adults, but time to diagnosis was shorter in children (7 vs 24 mo for adults). The presumably shorter duration of disease in pediatric patients compared to adults, together with same frequency of cirrhosis and significant more acinar activity suggest that the disease process is more severe in pediatric patients. Cirrhosis at presentation was found in 27% of our adult population. This is not different from the reported incidence of cirrhosis at presentation from British, Italian, US and Taiwan adult patients (27/72=38% vs 20/71)^{17,26,30,37}. Cirrhosis at presentation was found in only 30% of our pediatric patients (all with good liver samples), compared to same frequency of cirrhosis described for Australian and German pediatric patients.^{23,24} Cirrhosis at presentation has been reported in 53% of pediatric patients in two groups from Brazil^{29,33}, and in 69 and 80% in UK and French patients respectively.^{6,22} In the study that reported up to 80% of cirrhosis, laparoscopy was done in a large number of patients. The group that reported 69% did not perform the procedure. The higher incidence in different ethnic groups might be due to a longer time to diagnosis, or a more rapid progression of the disease, related to differences in genetic background.

^{19,38,39} Regarding histological diagnosis, no differences were found regarding the presence of variant syndromes between adults and children. Findings suggesting PSC or overlap with PSC or autoimmune cholangitis on biopsy were found in 21% adults and 12% children ($p=0.72$). There was also no difference in the presence of cholangitis between adults and children. The findings of cholangitis in pediatric biopsies was the same as reported by a British group in a recent article for patients with AIH but lower than the percentage of cholangitis reported for patients with “autoimmune sclerosing cholangitis” (35%).⁴⁰ Findings compatible with PSC on cholangiogram by ERCP were found in one adult and 3 children. In the majority of our patients though a cholangiogram, was not performed. We do not find necessary though to perform an invasive procedure in patients with AIH, unless there is a poor response to treatment (International AIH Group recommendation) or the presence or development of IBD.^{11,13} According to previous experience and reports from one of the authors with adult patients, the response to immunosuppression in the variant syndromes of AIH, specifically AIH/PSC and autoimmune cholangitis is not satisfactory.^{11,13} Magnetic resonance cholangiography could be performed without increased risk for the patient, but it is less sensitive for small biliary strictures and it would still miss minor ductal abnormalities of third- and fourth-order ducts.^{40,41} Moreover, patients with AIH and PSC findings on cholangiogram reported by the British group do not behave different in terms of response to therapy.⁴⁰ A longer follow-up of those patients is needed for a future consensus regarding the need for routine cholangiogram on patients with AIH.

The treatment strategies were similar for adults and children, but pediatric patients were treated for a longer period (50 months compared to 22 months). This might be secondary to previous reports of AIH in childhood suggesting a more severe disease and proposing an indefinite period of treatment of at least 5 to 10 years or more due to a high relapse rate.^{22,36} The longer treatment period employed in our children might have also being a result of a widespread routine used in pediatric patients (including our institution) of keeping patients on maintenance doses of immunosuppression for at least a year before the drug is completely discontinued, compared to a maximum of 6 months for adult patients.^{1,6} Response to treatment was similar for both groups. A positive response was obtained in 80% of adults and 83% of children. Results ranging from 80 to 90% have been reported for

pediatric patients in Europe and Australia and North America^{6,22,33,35} and from 68 to 78% in pediatric patients from South America.^{19,22} Similar results are reported in the literature for adults (65-90%).^{17,19,42,43,44,45} Treatment failure was also similar for pediatric and adult patients (17 vs 11% p ns). Reports of treatment failure varies from 5-15% in pediatric patients^{6,22} and 9-11% in adults.^{19,25,46} Initial tapering of immunosuppression after a positive response was attempted in all adult and pediatric patients. But complete discontinuation of therapy was achieved in only 33 % of the pediatric patients. Discontinuation of therapy has been reported in 29 to 45% of European pediatric patients, after a mean of 3 years under treatment.⁶ Relapse occurred in 46/57 (80%) adults and 17/24 (71%) children. Reports of relapse after drug withdrawal for pediatric patients varies from 60-80%.^{1,6,22} Sustained remission on no therapy was obtained in 11/57 (19%) of the adults and 2/24 (8%) of pediatric patients. These 2 pediatric patients had relapsed previously when a trial off medication was attempted. Of note is that 7/24 (29%) of pediatric patients were on low dose maintenance without a history of relapse for an average of 1.7 years (range 0.5-4 years). In European reports, sustained remission for pediatric patients varies from 13 to 19% in Type 1 and 0% for Type 2 AIH.^{6,24} Sustained remission in 22% of pediatric patients has been reported in a study from Brazil. Data from adult reports describe that 70-87% of patients relapse within a year and that 9-18% are able to be maintained on sustained remission.^{45,47,48} Therefore, regarding therapy, no significant differences were observed between our pediatric and adult population, except for duration of treatment. In addition, no significant difference was found regarding our study group and the population described in the literature.

The number of patients with unfavorable outcome (hepatic death, liver transplantation or being listed for liver transplantation) is higher in the pediatric population: 5/33 (15%) versus 5/73 (6.5%) in adults. An unfavorable outcome has been described in 15 to 22% of European, 18% of Brazilian and 13.5% of Argentinian children with Type 1 AIH.^{6,19,21,22} Survival free of being listed for liver transplantation or dying from liver disease was significantly better in adults (98.5% in 5 years) than in children (83% in 5 years). Why is outcome worse if response to therapy and clinical, biochemical and histological presentation was similar? Unfortunately we did not have a fair number of follow-up biopsies from pediatric patients, because most were maintained on long term low dose prednisone. Even on

those where medication was to be stopped, our routine did not warrant a routine biopsy. It might be the case that even though there is a clinical and biochemical normalization for both groups, the silent progression of liver disease already described for AIH throughout the years is worse for childhood-onset AIH.^{47,49} A study addressing this specific point, with follow-up biopsies would be important. As already mentioned, the findings of same percentage of cirrhosis in adults and children - even though pediatric patients have been diagnosed earlier -, together with higher acinar activity in pediatric and cirrhotic patients suggests that AIH is more severe in children. A good number of our patients were maintained for a long time on low dose therapy. Even though some of these patients might have been on sustained remission if given the chance to stop completely the immunosuppression, it might be the case that the majority would have relapsed. Also of note is that patients with DRB1*0301 are usually younger, have a higher frequency of relapse after drug withdrawal and requirement for liver transplantation.³⁸ Unfortunately we only have HLA typing available for pediatric patients evaluated for liver transplantation. Of those, only 1 out of 4 was DR3 positive. From the adult patients with poor outcome, 2 out of 5 were DR3 positive.

Overall, autoimmune hepatitis with childhood-onset and adult-onset are similar entities regarding presentation, with only subtle differences in clinical, biochemical and histological features. Even though the long-term outcome is fair for adults, it is less favorable for childhood-onset AIH.

References

1. CZAJA, A. J.; FREESE, D. K. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. **Hepatology**, v. 36, n. 2, p. 479-497, 2002.
2. JACOBSON, D. L.; GANGE S. J.; ROSE N. R.; GAHAM, N. M. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. **Clinical Immunology and Immunopathology**, v. 84, n. 3, p. 223-243, 1997.
3. BOBERG, K. M.; AADLAND, E.; JANSSEN, J.; RAKNERUD, N.; STIRIS, N.; BELL, H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 33, n. 2, p. 99-103, 1998.

4. MILKIEWICZ, P.; HUBSCHER, S. G.; SKIBA, G.; HATAWAY, M.; ELIAS, E. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. **Transplantation**, v. 68, n. 2, p. 253-256, 1999.
5. WIESNER, R. H.; DEMETRIS, A. J.; BELLE, S. H.; SEABERG, S. E.; LAKE, J. R.; ZETTERMAN, R. K.; EVERHART, J. Acute allograft rejection: incidence, risk factors, and impact and outcome. **Hepatology**, v. 28, n. 3, p. 638-645, 1998.
6. GREGORIO, G. V.; PORTMANN, B.; REID, F.; DONALDSON, P. T.; DOHERTY, D. G.; MCCARTNEY, M. M.; MOWAT, A. P.; VERGANI, D.; MIELI-VERGANI, G. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. **Hepatology**, v. 25, n. 3, p. 541-547, 1997.
7. HOMBERG, J. C.; ABUAF, N.; BERNARD, O. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of autoimmune hepatitis. **Hepatology**, v. 7, n. 5, p. 1333-1339, 1987.
8. MANNS, M.; GERKEN, G.; KYRIATSOULIS, A.; STARITZ, M.; MEYER, K. H. Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. **Lancet**, v. 1, n. 4, p. 292-294, 1987.
9. CZAJA, A. J.; MANNS, M. P.; HOMBURGER, H. A. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. **Gastroenterology**, v. 103, n. 4, p. 1290-1295, 1992.
10. ALVAREZ, F.; BERG, P. A.; BIANCHI, L.; BIANCHI, F. B.; BURROUGHS, A. K.; CANCADO, E. L.; CHAPMAN, R. H.; COOKSLEY, W. G. E.; CZAJA, J. A.; DESMET, V. J.; DONALDSON, P. T.; EDDLESTON, A. L. W. F.; FAINBOIN, L.; HEATHCOATE, J.; HOOFNAGLE, J. H.; KAKUMU, S.; KRAWITT, E. L.; MACKAY, I. R.; MACSWEEN, R. N. M.; MADREY, W. C.; MANS, M. P.; MCFARLANE, I. G.; MEYER, K. H.; MIELI-VERGANI, G.; NAKANUMA, Y.; NISHIOKA, M.; PENNER, E.; PORTA, G.; PORTMANN, B. C.; REED, W. D.; RODES, J.; SCHALM, S. W.; SCHEUER, P. J.; SCRUMPF, E.; SEKI, T.; TODA, T.; TSUJI, T.; TYGSTRUP, N.; VERGANI, D.; ZENIYA, M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 31, n. 5, p. 929-938, 1999.
11. CZAJA, A. J. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. **Hepatology**, v. 28, n. 2, p. 360-365, 1998.

12. KAYA, M.; ANGULO, P.; LINDOR, K. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. **Journal of Hepatology**, v. 33, n. 4, p. 537-542, 2000.
13. PERDIGOTO, R.; CARPENTER, H. A.; CZAJA, A. J. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 14, n. 3, p. 325-31, 1992.
14. CZAJA, A. J.; MANNS, M. P.; MACFARLANE, I. F.; HOOFNAGLE, J. H. Autoimmune Hepatitis: The investigational and clinical challenges. **Hepatology**, v. 31, n. 5, p. 1194-1199, 2000.
15. CZAJA, A. J.; NISHIOKA, M.; MORSHED, S. A.; HACHIYA, T. Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. **Gastroenterology**, v. 107, n. 1, p. 200-207, 1994.
16. CZAJA, A. J.; CASSANI, F.; CATALETA, M.; VALENTINI, P.; BIANCHI, F. B. Antinuclear antibodies and patterns of nuclear immunofluorescence in type 1 autoimmune hepatitis. **Digestive Disease and Science**, v. 42, n. 8, p. 1688-1696, 1997.
17. SUMMERSKILL, W. H. J.; KORMAN, M. G.; AMMON, H. V.; BAGGENTOSS, A. H. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. **Gut**, v. 16, n. 6, p. 876-883, 1975.
18. ISHAK, K.; BAPTISTA, A.; BIANCHI, L.; CALLEA, F.; GROOTE, J. D.; GUDAT, F.; DENK, H.; DESMET, V.; KORB, G.; MACSWEEN, R. N. M.; PHILIPS, M. J.; PORTMANN, B. G.; POULSE, H.; SHEUER, P. J.; SCHIMID, M.; THALER, H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 22, n. 6, p. 696-699, 1995.
19. PANDO, M.; LARRIBA, J.; FERNANDEZ, J. C.; FAINBOIN, H.; CIOCCA, M.; RAMONET, M.; BADIA, I.; DARUICH, J.; FINDOR, J.; TANNO, H. CANERO-VELASCO, C.; FAINBOIN, L. Pediatric and adult forms of type 1 autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. **Hepatology**, v. 30, n. 6, p. 1374-1380, 1999.
20. CZAJA, A. J.; SOUTO, E. O.; BITTENCOURT, P. L.; CANCADO, E. L. R.; PORTA, G.; GOLDBERG, A. C.; DONALDSON, P. T. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. **Journal of Hepatology**, v. 37, n. 3, p. 302-308, 2002.

21. FERREIRA, A. R.; ROQUETE, M. L. V.; PENNA, F. J.; TOPPA, N. H. Autoimmune hepatitis in children and adolescents: clinical study, diagnostic and therapeutic response. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 4, p. 309-314, 2002.
22. MAGGIORE, G.; VEBER, F.; BERNARD, O.; HADCHOUL, M.; HOMBERG, J. C.; ALVAREZ, F.; HADCHOUL, P.; ALAGILLE, D. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 17, n. 4, p. 376-381, 1993.
23. OETTINGER, R.; BRUNNBERG, A.; GERNER, P.; WINTERMEYER, P.; JENKE, A.; WIRTH, S. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. **Journal of Autoimmunity**, v. 24, n. 1, p. 79-84, 2005.
24. SAADAH, O. I.; SMITH, A. L.; HARDIKAR, W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, p. 1297-1302, 2001.
25. CZAJA, A. J. Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. **Medical Clinics of North America**, v. 80, n. 1, p. 1-12.
26. JOHNSON P.J.; MCFARLANE, I. G.; WILLIAMS, R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 15, p. 958-963, 1995.
27. MAGGIORE, G.; BERNARD, O.; HADCHOUEL, P. H.; ODIEVRE, M.; ALAGILLE, D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. **Journal of Pediatrics**, v. 104, n. 4, p.839-844, 1984.25. CZAJA, A. J. Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. **Medical Clinics of North America**, v. 80, n. 5, p. 973-994, 1996.
28. ALVAREZ, F.; CIOCCA, M.; CANERO-VELASCO, C.; RAMONET, M.; JARA, P.; CAMANERA, C.; ALVAREZ, E. Short-term cyclosporin induces remission of autoimmune hepatitis in children. **Journal of Hepatology**, v. 31, n. 2, p. 221-227, 1999.
29. PORTA, G. Hepatite auto-imune. *Jornal de Pediatria*, v. 76, S. 2, p. 221-227.
30. PARKER, D. R.; KINGHORN, J. H. Type 1 autoimmune hepatitis is primary a disease of later life. **Quarterly Medical Journal**, v. 90, n. 4, p. 289-296, 1997.

31. MICHELSKE, Z.; KADOWSKA, D.; STAIVE, P.; KOWALIC, M. Autoimmune hepatitis in a regional hospital of infectious disease in Gansk. **Medical Science Monitory**, v. 9, S. 3, p. 49-54, 2003.
32. OMAGARI, K.; KINOSHITA, H.; KATO, Y.; NAKATA, K.; KANEMATSU, T.; KUSUMOTO, Y.; MORI, I.; FURUKAWA, R.; TANOKA, H.; TAJIMA, H.; KOGA, M.; YANO, M.; KOHNO, S. Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki prefecture, Japan. **Journal of Gastroenterology**, v. 34, n. 2, p. 221-226, 1999.
33. FERRARI, R.; PAPPAS, G.; AGOSTINELLI, D.; MURATORI, P.; MURATORI, L.; LENZI, M.; VERUCCHI, G.; CASSANI, F.; CHIODO, F.; BIANCHI, F. B. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the "acute type". **Quarterly Journal of Medicine**, v. 97, n. 7, p. 407-412, 2004.
34. KESSLER, W. R.; CUMMINGS, O. W.; ECKERT, G.; CHALASANI, N.; LUMENG, L.; KWO, P Y. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 2, n. 7, p. 625-631, 2004.
35. ROBERTS, E. A. Autoimmune hepatitis. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 62, n. 5, p. 523-531, 1995.
36. ROBERTS, S. K.; THERNEAU, T.; CZAJA, A. J. Prognosis of histologic cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. **Gastroenterology**, v. 110, n. 3, p. 848-857, 1996.
37. LEE, S. D.; HUANG, H. C.; HUANG, Y. C.; WU, Z. C.; HOU, T. Characteristics of autoimmune hepatitis in Taiwan: 11-year experience. **Taipei**, v. 65, n. 12, p. 563-569, 2002.
38. CZAJA, A. J.; STRETTEL, M. D. J.; THOMSON, L. J.; SANTRACH, P. J.; MOORE, S. B.; DONALDSON, P. T.; WILLIAMS, R. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. **Hepatology**, v. 25, n. 2, p. 317-323, 1997.
39. SANCHEZ-URDAZPAL, L.; CZAJA, A. F.; VANHOEK, B.; KROM, R. A. F.; WIESNER, R. H. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. **Hepatology**, v. 15, n. 1, p. 215-221, 1992.
40. GREGORIO, G. V.; PORTMANN, B.; KARANI, J.; HARRISON, P.; DONALDSON, P. T.; VERGANI, D.; MIELI-VERGANI, G. Autoimmune hepatitis/

sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. **Hepatology**, v. 33, n. 3, p. 544-552, 2001.

41. ANGULO, P.; PEARCE, D. H.; JOHNSON, C. D.; HENRY, J. J.; LARUSSO, N. F.; PETERSEN, B. T.; LINDOR, K. D. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. **Journal of Hepatology**, 2000; v. 33, n. 4, p. 520-527, 2000.

42. CZAJA, A. J.; AMMON, H. V.; SUMMERSKILL, W. H. J. Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease after corticosteroid-induced remission. **Gastroenterology**, v. 78, n. 3, p. 518-522, 1980.

43. CZAJA, A. J. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. **Drugs**, v. 57, n. 1, p. 49-68, 1999.

44. SOLOWAY, R. D.; SUMMERSKILL, W. H. J.; BAGGENTOSS, A. H.; GEALL, M. G.; GITNICK, G. L.; ELVEBACK, L. R.; SCHOENFIELD, L. J. Clinical, biochemical and histologic remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. **Gastroenterology**, v. 63, n. 5, p. 820-833, 1972.

45. CZAJA, A. J.; MENON, K. V. N.; CARPENTER, H. A. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. **Hepatology**, v. 35, n. 4, p. 890-895, 2002.

46. SCHALM, S. W.; AMMON, H. V.; SUMMERSKILL, W. H. J. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. **Annals of Clinical Research**, v. 8, n. 3, p. 221-226, 1976.

47. CZAJA, A. J. Natural history, clinical features and treatment of autoimmune hepatitis. **Seminars in Liver Disease**, v. 4, n. 1, p.1-12, 1984.

48. HEGARTY, J. E.; NOURI-ARIA, K. T.; PORTMANN, B.; EDDLESTON, A. L. W. F.; WILLIAMS, R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. **Hepatology**, v. 3, n. 3, p. 685-689, 1983.

49. DAVIS, G. L.; CZAJA, A. J.; LUDWIG, T. Development and prognosis of histologic cirrhosis in corticosteroid-treated HbsAg-negative chronic active hepatitis. **Gastroenterology**, v. 87, n. 6, p. 1222-1227, 1984.

Table 1. Clinical, Biochemical Features and Autoantibodies at Presentation: Comparison Between Adults and Children

	Adults (n=73)	Children (n=47)	p value
Age at Diagnosis (years)	48.1 (\pm 14.3)	14(\pm 4.9)	<0.01
Female Gender, number (%)	63 (86)	27(57)	<0.01
Duration of Sx Before Diagnosis (months)	24(\pm 35)	7 (\pm 18)	<0.01
Other Autoimmune Diseases number (%)	29(38)	13 (27.6)	ns
Total Bilirubin (mg/dl)	4.3 (\pm 5.1)	2.6(\pm 2.6)	0.02
AST (x normal)	18.6(\pm 14.9)	17(\pm 18)	ns
Immunoglobulins (g/dl)	3.09(\pm 1.09)	2.8(\pm 1.3)	ns
Albumin (g/dl)	3.1(\pm 3.0)	3.7(\pm 0.6)	<0.01
Prothrombin Time (sec)	13.7(\pm 3.3)	13(\pm 2.8)	ns
Alkaline Phosphatase (x normal)	1.6(\pm 0.8)	1.2(\pm 0.9)	<0.01
LKM positive	0 (0%)	4 (8.5%)	<0.01
ANA and/or SMA positive	72 (98.5%)	40(85%)	0.03
negative markers	1(1.5%)	3(6%)	ns
ANA and SMA positive	41(56%)	23(57%)	ns
ANA positive alone	13(18%)	8(17%)	ns
SMA positive alone	18(24%)	9(22%)	ns
mean ANA titer	1:640	1:320	ns
mean SMA titer	1:320	1:160	ns
mean LKM titer	0	1:640	<0.01

**Table 2. Presence of Other Autoimmune Diseases at Diagnosis:
Comparison Between Adults and Children**

	Adults	Children
Thyroid Disorders	11	1
Inflammatory Bowel Disease	5	4
Diabetes Mellitus	3	2
Iritis	2	0
Systemic Erythematous Lupus	1	2
Rheumatoid Arthritis	1	1
Synovitis	2	0
Myositis	1	0
Pericarditis	1	0
Vasculitis	1	0
Sjögren Syndrome	1	0
Hemolytic Anemia	0	1
Hypoparathyroidism	0	1
Vitiligo	0	1

Table 3. Histology on Initial Biopsy: Comparison Between Adults and Children

	Adults (n=71)	Children (n=33)	P value
Severe:			
portal inflammation	15(21%)	2(6%)	0.03
interface hepatitis	23(32%)	17(51%)	0.09
acinar confluent necrosis	6(8.4%)	6(18%)	0.26
spotty necrosis	13(18.5%)	14(42%)	0.02
Histological inflammatory activity index- Grade median(range)	8(0-18)	9(0-17)	0.21
Type of Portal Inflammation			0.02
lymphocytic	20(28%)	18(54%)	
lymphoplasmacytic	42(60%)	13(39%)	
Histological Stage			0.89
0-no fibrosis	8(11%)	5(15%)	
1-portal fibrosis	7(9%)	4(12%)	
2-periportal fibrosis	22(30%)	6(18%)	
3-septal fibrosis	14(19%)	8(24%)	
4-cirrhosis	20(27%)	10(30%)	
Cholangitis	11(15.4%)	2(6%)	0.21
Histological Diagnosis			0.72
AIH	51(71%)	27(81%)	
AIC	2(2.8%)	0	
PSC	4(5.6%)	2(6%)	
AIH/AIC	5(7%)	0	
AIH/PSC	4(5.6%)	2(6%)	
other	5(7%)	2(6%)	

Table 4. Treatment: Comparison Between Adults and Children

	Adults	Children	p value
Treated	71/73(97%)	29/33(88%)	ns
Duration of Treatment (mo)	19.3(\pm 21.8)	50.4(\pm 34.8)	<0.01
Prednisone Alone	23/71(32%)	10/29(34.5%)	ns
Prednisone + Azathioprine	48/71(67.5%)	19/29(65.5%)	ns
Rx Failure	8/71(11%)	5/29(17%)	ns
+ Response	57/71(80%)	24/29(83%)	ns
Relapse	46/57(80%)	17/24(71%)	
Sustained remission	11/5(19%)	2/24(8%)	
Low dose maintenance	0	7/24(29%)	

ANEXOS

Anexo 1. BIÓPSIA HEPÁTICA NA HEPATITE AUTO-IMUNE: HEPATITE DE INTERFACE E INFILTRADO INFLAMATÓRIO PORTAL CONTENDO PLASMÓCITOS